

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Нестерова И.В.^{1,2,4,5}, Халтурина Е.О.^{2,5}, Миронов А.Ю.^{3,4}

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЁРОВ ПРИ АТИПИЧНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования РФ, 117198, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО Первой МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 125009, Москва, Россия;

³ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия;

⁵Клинико-диагностический центр «Медси на Белорусской», 123056, Москва, Россия;

Актуальность активного поиска специфических молекул-биомаркёров для ранней доклинической диагностики нейроиммуновоспаления при АХА-ГВИ определяется не только необходимостью уточнения особенностей иммунопатогенеза этой формы инфекции, но и для стратификации пациентов, выбора оптимальной стратегии лечения, оценки и прогнозирования её эффективности. Цель: определить диагностическую эффективность и прогностическую значимость ряда биомаркёров у пациентов с АХА-ГВИ для персонализации стратегий иммунотропной терапии и оценки её иммунологической эффективности. Под нашим наблюдением на базе КДЦ «Медси на Белорусской» (г. Москва) находились 256 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет, с установленным диагнозом АХА-ГВИ. Группу сравнения составляли 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. В программу обследования, кроме общепринятых методов диагностики, включены методы серодиагностики, молекулярно-генетические исследования (метод ПЦР-РВ – для детекции генома вирусов в биоматериалах), иммунологические исследования для оценки функционирования иммунной системы (ИС), цитокинового профиля, системы ИФН. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ произведён при помощи адекватных методов статистических исследований. У пациентов с АХА-ГВИ определены иммунофенотипы имеющихся нарушений в иммунной системе, цитокиновом профиле, системе ИФН, в соответствии с которыми проведена таргетная иммунокоррекция. Определены наиболее значимые биомаркёры, характеризующие процессы нейроиммуновоспаления у пациентов с АХА-ГВИ: ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra, предложен индекс ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β . Используя ROC-анализ, достоверно показана высокая диагностическая эффективность и прогностическая значимость этих биомаркёров у пациентов с АХА-ГВИ. Доказана возможность использования ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra в качестве биомаркёров, характеризующих уровень системного воспаления и нейровоспаления, и его регрессию при микст-АХА-ГВИ. Предложенный оригинальный индекс ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β может быть рекомендован для клинической лабораторной диагностики в качестве прогностического биомаркёра иммунологической эффективности иммунотропной терапии.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции (ГВИ); прогностическая значимость; биомаркеры; интерферон; иммунокомпрометированные пациенты.

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Миронов А.Ю. Диагностическая эффективность и прогностическая значимость биомаркёров при атипичных хронических активных герпесвирусных инфекциях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (5): DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-272-279>

Для корреспонденции: Халтурина Евгения Олеговна, канд. мед. наук, доц., доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А. А. Воробьёва; e-mail: jane_k@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.03.2023

Принята к печати 04.04.2023

Опубликовано 15.05.2023

Nesterova I.V.^{1,2,4,5}, Khalturina E.O.^{2,5}, Mironov A.Yu.^{3,4}

DIAGNOSTIC EFFICACY AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS IN ATYPICAL CHRONIC ACTIVE HERPES VIRUS INFECTIONS

¹The Peoples Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 125009, Moscow, Russia;

³G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology of the Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

⁴Federal scientific and clinical center for specialized types of medical care and medical technologies of the FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia;

⁵Clinical Diagnostic Center «Medsi on Belorusskaya», 123056, Moscow, Russia

The relevance of active search for specific biomarker molecules for early preclinical diagnosis of neuroimmunoinflammation in ACA-HVI is determined not only by the need to clarify the features of immunopathogenesis of this form of infection, but also for stratification of patients, selection of the optimal treatment strategy and prediction of its effectiveness. Aim – to determine the diagnostic efficacy and prognostic significance of certain biomarkers in patients with ACA-HVI in order to personalize immunotropic therapy strategies and assess its immunological efficacy. Under our supervision at the Medsi on Belorusskaya CDC (Moscow) there were 256 patients of both sexes aged 18 to 70 years with an established diagnosis of AHA-HVI. The comparison

group consisted of 30 conditionally healthy subjects comparable in sex and age to GI patients. In addition to traditional diagnostic methods, the examination program included methods of serodiagnostics, molecular genetic studies (PCR-RT – for detecting the DNA of viruses in biomaterials), immunological studies to study the characteristics of the functioning of IS, cytokine profile, IFN system. The study was approved by the ethics committee, and all patients received informed consent to participate in the study. Statistical analysis is carried out using adequate methods of statistical research. Based on a comprehensive clinical and immunological examination, immunophenotypes of existing disorders in IS, cytokine profile, IFN system were determined in patients with ACA-HVI, according to which targeted immunocorrection was carried out. The most significant biomarkers characterizing the processes of neuroimmunoinflammation in patients with ACA-HVI were identified: IL-1 β and IL-1Ra, the IL-1Ra/IL-1 β index was proposed. Using ROC analysis, the high diagnostic efficacy and prognostic significance of these biomarkers in patients with ACA-HVI are reliably shown. The possibility of using IL-1 β and IL-1Ra as biomarkers characterizing the level of systemic inflammation and neuroinflammation, as well as its regression in mixed ACA-HVI, has been convincingly proved. Our original IL-1Ra/IL-1 β index may be recommended as a prognostic biomarker of immunological efficacy of immunotropic therapy.

Key words: *herpesvirus infection; prognostic significance; interferon; biomarkers; interferonopathies; immunocompromised patients.*

For citation: Nesterova I.V., Khalturina E.O., Mironov A.Yu. Diagnostic efficacy and prognostic significance of biomarkers in atypical chronic active herpes virus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (5): 272-279 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-272-279>

For correspondence: *Khalturina E.O.*, Dr. Sci. Med., Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department named after A. A. Vorobiev; e-mail: jane_k@inbox.ru

Information about authors:

Nesterova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>;
Khalturina E.O., <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>;
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Funding. *The study had no sponsor support.*

Received 30.03.2023
Accepted 04.04.2023
Published 15.05.2023

Введение. Несмотря на высокую эффективность современной медикаментозной терапии, заболеваемость атипичными формами герпесвирусных инфекций (АХА-ГВИ) остаётся высокой не только в России, но и во всем мире [1-6]. Одним из наиболее грозных осложнений течения АХА-ГВИ является поражение центральной и периферической нервной системы, вегетативные дисфункции, ассоциированные с развитием нейроиммуновоспаления, лежащего в основе менингоэнцефалита (МЭ) и синдрома хронической усталости (СХУ) [7-11]. Диагностика указанных осложнений сложна и представляет значительные трудности на ранних этапах развития патологического процесса. Ведётся активный поиск неинвазивных методов исследования для ранней доклинической диагностики нейроиммуновоспаления и персонализации лечения пациентов с АХА-ГВИ [12-15]. Измерение концентрации в крови ряда специфических молекул-биомаркёров, может быть полезным не только для понимания иммунопатогенетических основ развивающихся процессов, но и для стратификации пациентов, выбора оптимальной стратегии лечения и прогноза её эффективности на основе систем поддержки принятия решений (ROC-анализ).

В числе первых обнаруженных биомаркёров, концентрация которых в плазме крови предположительно связана с выраженностью клинических признаков нейроиммуновоспаления, был интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) – главный медиатор развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [16-25]. В дальнейших исследованиях изучалась роль таких биомаркёров, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α) и др. [11].

Несмотря на определённые успехи в этой области, целесообразность использования биомаркёров по отдельности или в составе комплексных тестов для диагностики синдрома нейроиммуновоспаления у пациентов с АХА-ГВИ не доказана; актуальными являются исследования их диагностической эффективности и прогностической значимости.

Цель работы – на основании изучения диагностической способности и прогностической значимости ряда биомаркёров разработать критерии персонализированных подходов к стратификации пациентов с АХА-ГВИ для выбора оптимальной стратегии иммунотропной терапии и оценки её клинико-иммунологической эффективности.

Материал и методы. Под нашим наблюдением на базе КДЦ «Медси на Белорусской» (г. Москва) находились 256 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 70 лет (группа исследования – ГИ), страдающих АХА-ГВИ, для которых характерны изолированные и сочетанные нарушения в иммунной системе (ИС), цитокиновом профиле, системе интерферонов (ИФН). Все пациенты ГИ на первом этапе получали лечение с использованием программ интеграционной коррекции иммунной системы (ИПКИС), включавших таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию, в соответствии с выявленными дефектами функционирования ИС и системы ИФН. Группу сравнения (ГС) составили 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы исследования.

Для оценки клинических симптомов, характерных для АХА-ГВИ, использована разработанная нами ранее 5-балльная «Шкала оценки выраженности клини-

ческих симптомов/признаков у пациентов, страдающих атипичной хронической активной герпесвирусной ко-инфекцией, ассоциированной с синдромом хронической усталости (СХУ) и когнитивными расстройствами» [18].

Исследование одобрено комиссией по вопросам этики. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Дизайн исследования: проспективное двухэтапное исследование.

1-й этап исследования. На основании результатов проведённого клинико-иммунологического обследования с учётом особенностей выявленных клинических и иммунологических критериев иммунокомпromетированности все пациенты разделены на 3 группы: ГИ₁ (n=134), ГИ₂ (n=63), ГИ₃ (n=59) и получали лечение в соответствии с разработанной ранее ИПКРИС с последующей оценкой её клинико-иммунологической эффективности [18,19]. В ГИ₁ наряду с нарушением индуцированной продукции ИФН α имелись дефицит ЕКК и нейтропения. В ГИ₂ преобладали нарушения индуцированной продукции ИФН α и дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов (Т сtl), нейтропения. В ГИ₃ имелись изолированные нарушения спонтанной и индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ , нейтропения.

Обследование пациентов с АХА-ГВИ на I этапе исследования: общепринятые методы (сбор анамнеза, методы физикального обследования, ОАК, ОАМ и др.) серодиагностический метод для детекции герпесвирусных инфекций (определение в сыворотке крови титров антител классов IgM и IgG к антигенам вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), IgG к вирусу герпеса человека 6 типа (ВЧГ 6 тип), IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1/2) методом ИФА); ПЦР-РВ для детекции ДНК герпес-вирусов в биоматериалах. Для оценки функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета, цитокинового профиля и системы ИФН, проводимой до начала и после завершения таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, использованы методы проточной цитофлуориметрии Beckman Coulter International S.A. (Франция) и метод ИФА (ELISA): определение CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток – CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, количество нейтрофилов, индуцированная продукция ИФН α и ИФН γ , определение профиля сывороточных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, ФНО α), с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), НПО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

2-й этап исследования. На основании полученных результатов определена диагностическая способность и прогностическая значимость изучаемых биомаркёров и индекса ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β , разработаны критерии персонифицированных подходов к стратификации пациентов с АХА-ГВИ для выбора опти-

мальной стратегии иммуноотропной терапии с последующей оценкой её эффективности.

Для оценки предсказательной способности стратификационной системы проведён ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности. Он позволил проанализировать чувствительность и специфичность, подобрать порог отсечения и выбрать биомаркёр с наилучшей прогностической силой. Обработка фактического материала исследования осуществлена с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 12.0 и Microsoft Office Excel 2010. Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представлены в виде медианы (верхний и нижний квартиль) Me [Q1;Q3], определены критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия полагали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. На первом этапе исследования у пациентов ГИ определена частота встречаемости и характер имеющихся нарушений в системе противовирусной защиты организма, системе ИФН, цитокиновом профиле, выявлены преобладающие клинические проявления иммунокомпromетированности. Проведена стратификация пациентов ГИ на группы: ГИ₁, ГИ₂, ГИ₃.

Для ГИ₁ преобладающими нарушениями являлись: нарушения Т-лимфоцитов – дефицит CD3⁺CD8⁺ имел место у 75,2% пациентов; нарушения NK-клеток CD16⁺CD56⁺ и CD16⁺CD56⁻ – дефицит их количества и/или функциональной активности выявлены в 72,9% случаев; дефекты активации CD3⁺CD8⁺, нейтропения в 82,3%. Нарушения спонтанной и индуцированной продукции ИФН α выявлены в 100,0% случаев, ИФН γ – в 45,3% случаев.

В ГИ₂ ведущими нарушениями в ИС являлись выраженная нейтропения – в 81,6%, дефицит количества и/или дефекта функции NK-клеток (CD16⁺CD56⁺; CD16⁺CD56⁻) – в 32,5% случаев; дефицит CD3⁺CD8⁺ – 70,8% пациентов; неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3⁺CD8⁺CD25 детектирован в 86,2% и/или CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁻ у 35,1% пациентов. Выявлен выраженный интерферонодефицит в отношении индуцированной продукции ИФН α у 100% пациентов и индуцированной продукции ИФН γ – у 37,5% пациентов.

Для пациентов ГИ₃ характерны изолированные нарушения в системе ИФН в виде снижения спонтанной и индуцированной продукции ИФН α в 100% случаев, а ИФН γ в 56,7% пациентов.

Оценка уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и противовоспалительного ИЛ-1Ra до и после проведения терапии продемонстрировала ряд неоднозначных изменений цитокинового профиля пациентов с АХА-ГВИ во всех группах. Обращает на себя внимание высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β во всех группах пациентов до начала терапии, который достоверно отличался от уровня этого цитокина у условно здоровых лиц ($p \leq 0,005$) (табл. 1).

Цитокиновый профиль периферической крови пациентов с АХА-ГВИ до терапии в пг/мл (Me[Q₁;Q₃])

Показатель	Группа сравнения	ГИ ₁	ГИ ₂	ГИ ₃
ИЛ-1β	8,8 [7,1; 10,1]	84,1[34,2; 165,8]*	84,2[34,8; 155,8]*	84,1[34,2; 165,8]*
ИЛ-1Ra	39,0[37,2;48,7]	96,4[43,8; 194,1]*	91,3[43,2; 124,1]*	96,4[43,8; 194,1]*

Примечание. * – $p < 0,05$ – значимость различий между показателями в сыворотке крови пациентов группы сравнения и исследуемых групп.

Таргетная интерфероно- и иммуномодулирующая терапия для пациентов ГИ₁, ГИ₂, ГИ₃, страдающих АХА-ГВИ

Молекулярные и клеточные механизмы терапии	Программа 1	Программа 2	Программа 3
Системная интерферонотерапия: для восстановления уровня индуцированной продукции ИФНа и ИФNg, количества ЕКК: рИФНа2b в комбинации с антиоксидантами – препарат «Виферон®» в форме суппозитория	+	+	+
Локальная интерферонотерапия: «Виферон®» гель в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки, дужки миндалин	+	+	+
Иммуномодулирующая терапия: для восстановления ИГ – глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) «Ликопид» – 3 мг/сут – 3 десятидневных курса ежемесячно	-	+	-
Иммуномодулирующая терапия: для восстановления TctI и ЕКТ – 3 десятидневных курса 0.005% раствора препарата «Имунофан®» 1 раз в день, в/м	+	-	-
Противовирусная терапия: Фамцикловир (препарат Фамвир®) 1500 мг/сут -длительность приема 10 дней – 1 раз в месяц и Инозин пранобекс («Изопринозин») 1500 мг/сут, ежедневно в течение 10-14 дней с повторением 2-3 курса	+	+	+

Принимая во внимание выявленные нарушения в ИС и системе ИФН для каждой группы пациентов разработана и проведена ИПКРИС с включением соответствующих программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, итогом которой явилась позитивная клиничко-иммунологическая динамика (табл. 2): регресс критериальных признаков МЭ/СХУ, уменьшение частоты и длительности рецидивов ГВИ, увеличение длительности межрецидивного периода, показана положительная клиничко- иммунологическая эффективность [18].

На втором этапе исследования проведена оценка динамики биомаркёров в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ, продемонстрировавших наиболее значимые и достоверные изменения после проведённой терапии, и по сравнению с показателями ГС, с целью изучения их диагностической эффективности и прогностической значимости. Для этого, используя ROC-анализ, рассчитан индекс Йодена и выбран порог классификации для наиболее значимых биологических маркёров, продемонстрировавших достоверную динамику во всех группах исследования (ГИ₁, ГИ₂, ГИ₃) как по сравнению с ГС, так и после проведённой терапии (табл. 3).

Согласно полученным данным наблюдается достоверное снижение уровня ИЛ-1β после проведённой ИПКРИС во всех группах пациентов (ГИ₁, ГИ₂, ГИ₃) (рис 1, а, б).

Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность биомаркёра ИЛ-1β. Площадь под ROC-

кривой (AUC) составила 0,869 (0,855-0,932), что свидетельствует о высокой прогностической способности этого маркёра (см. рис. 1). Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 73 пг/мл. При указанном пороге классификации чувствительность составляет 89,8%, специфичность – 86,7%. С учетом того, что AUC является интегральной мерой диагностической эффективности, можно утверждать, что ИЛ-1β имеет хорошие предиктивные возможности прогноза эффективности планируемой терапии.

Полученные данные о позитивном влиянии проведённой терапии на снижение концентрации сывороточного ИЛ-1β находятся в обратной (отрицательной) корреляционной взаимосвязи с уровнем сывороточного ИЛ-1Ra. После проведения ИПКРИС во всех группах пациентов наблюдалось достоверное повышение уровня сывороточного ИЛ-1Ra по сравнению с его уровнем до лечения и с показателем ГС ($p_{1,2} > 0,05$) (рис. 2, а, б).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,790 (0,720-0,832), что свидетельствует о высокой прогностической способности этого маркёра (см. рис. 2). Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 125 пг/мл. При этом чувствительность составила 95,2%, специфичность – 62,7%. Можно утверждать, что ИЛ-1Ra имеет высокую предиктивную возможности прогноза эффективности планируемой терапии. ИЛ-1Ra можно полагать диагностическим биомаркёром, ис-

Таблица 3

Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, индекса ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β у пациентов с АХА-ГВИ до и после проведенного лечения (в пг/мл)

Программа лечения	Цитокины	Сроки лечения		p_1 p_2 или p_3 p_4
		До лечения	После лечения	
ГИ ₁ 1-я программа	ИЛ-1 β	84,1 [34,2; 165,8]	39,5 [21,7; 73,3]	<0,001* - -
	ИЛ-1Ra	96,4 [43,8; 194,1]	210,9 [100,5; 487,5]	<0,001* - -
	ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β	1,18 [0,33; 3,94]	5,61 [2,32; 15,4]	<0,001* - -
ГИ ₂ 2-я программа	ИЛ-1 β	84,1 [34,2; 165,8]	59,7 [34,7; 87,4]	<0,001* <0,001* -
	ИЛ-1Ra	96,4 [43,8; 194,1]	200,8 [110,2; 451,3]	<0,001* 0,869 -
	ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β	1,18 [0,33; 3,94]	3,82 [1,88; 6,71]	<0,001* 0,005* -
ГИ ₃ 3-я программа	ИЛ-1 β	84,1 [34,2; 165,8]	58,6 [27,9; 89,3]	<0,001* <0,001* 0,967
	ИЛ-1Ra	96,4 [43,8; 194,1]	126,4 [82,9; 289,5]	<0,001* 0,014* 0,007*
	ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β	1,18 [0,33; 3,94]	2,68 [1,01; 5,94]	<0,001* <0,001* 0,021*

Примечание. p_1 – вероятность различий показателей до и после лечения, p_2 – вероятность различий между показателями для программ 1 и 2, p_3 – вероятность различий между показателями для программ 1 и 3, p_4 – вероятность различий между показателями для программ 2 и 3, * – достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

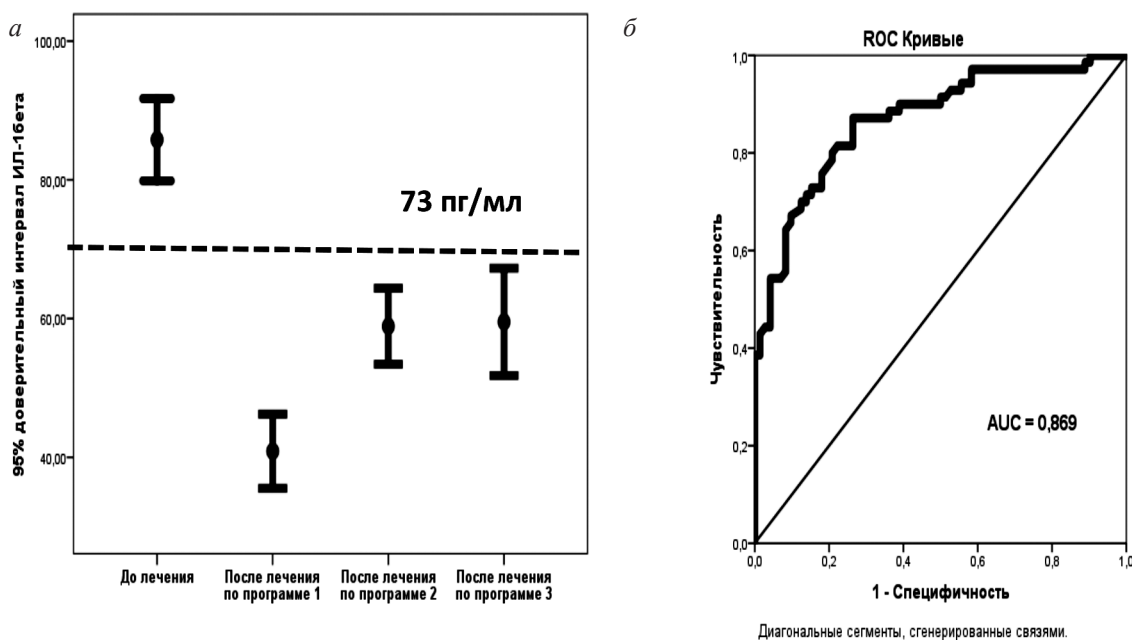


Рис. 1. 95% доверительные интервалы уровней ИЛ-1 β до и после лечения в зависимости от его программы. а – уровень ИЛ-1 β до и после терапии; б – ROC-кривая показателя ИЛ-1 β оценки эффективности программы терапии.

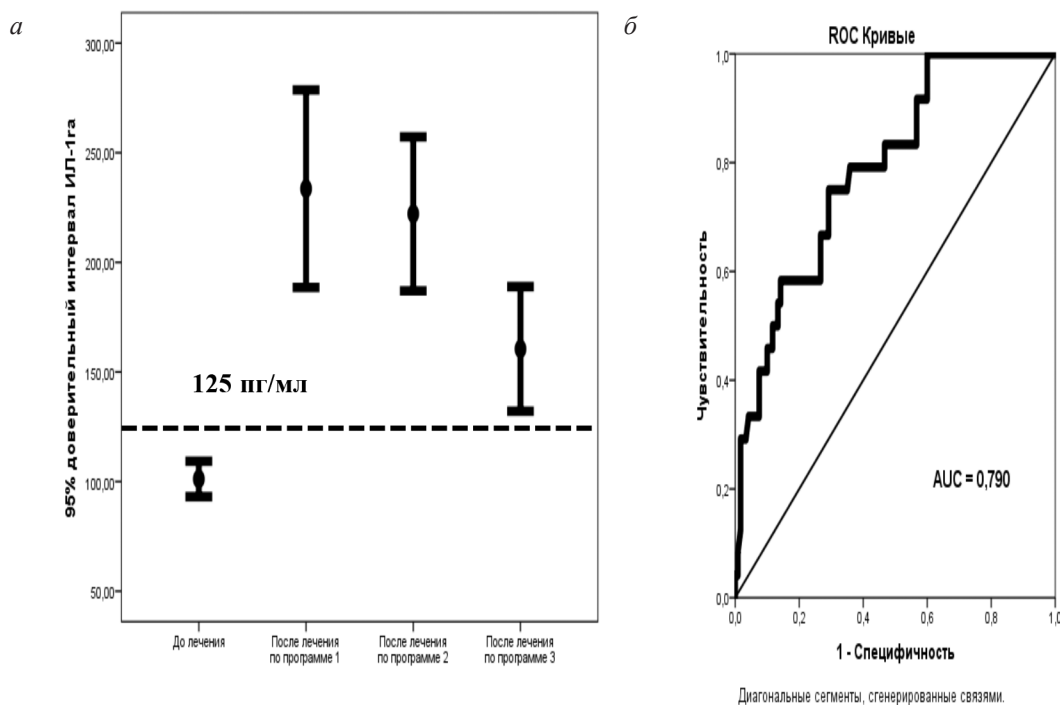


Рис. 2. 95% доверительные интервалы уровней ИЛ-1Ра до и после лечения в зависимости от его программы. *a* – уровень ИЛ-1Ра до и после терапии; *б* – ROC-кривая для показателя ИЛ-1Ра для оценки эффективности программы терапии.

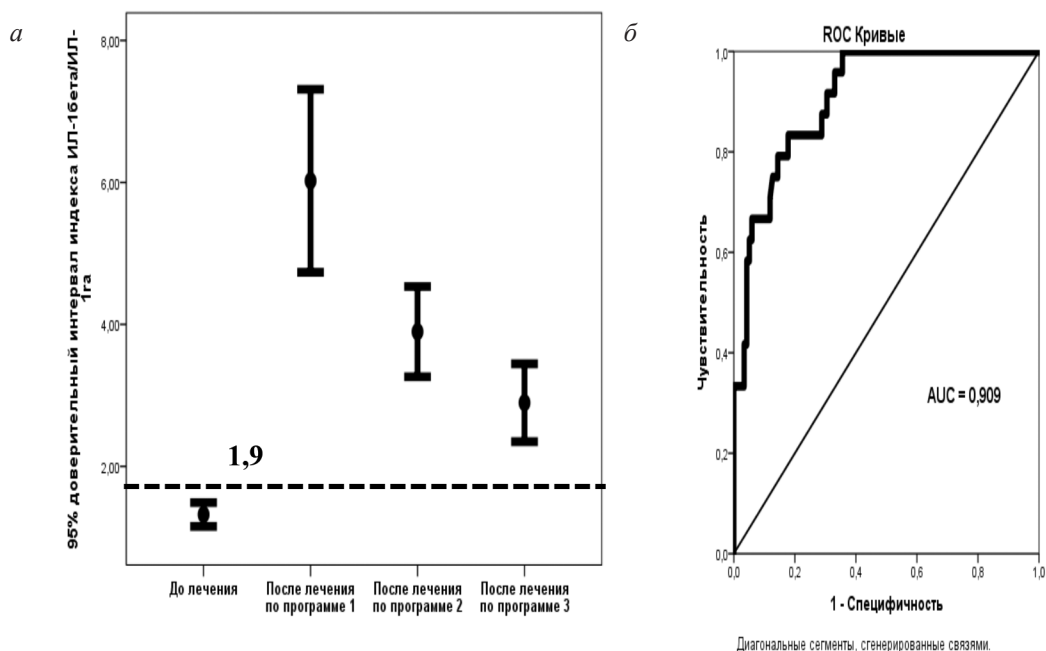


Рис. 3. 95% доверительные интервалы значений индекса ИЛ-1Ра/ИЛ-1β до и после лечения в зависимости от его программы. *a* – значения индекса ИЛ-1Ра/ИЛ-1β до и после терапии; *б* – ROC-кривая индекса ИЛ-1Ра/ИЛ-1β для оценки эффективности программ терапии.

пользуемым для прогноза эффективности течения, контроля течения и исхода терапии при АХА-ГВИ.

Интересным представляет факт возможности использования интегрального показателя, описывающего реципрокные взаимоотношения двух прогно-

стически важных биомаркёров: ИЛ-1β и ИЛ-1Ра. В качестве такого показателя нами предложен индекс ИЛ-1Ра/ИЛ-1β (рис. 3, *a*, *б*).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,909 (0,895-0,967), что свидетельствует о высокой прогно-

стической способности индекса ИЛ1Ra/ИЛ1β (см. рис. 3). Общий оптимальный порог отсечения (cut-off value), который соответствовал точке на ROC-кривой с наибольшим показателем чувствительности при наименьшем значении ложноположительных результатов при проведении ROC-анализа составил 1,9 пг. Показано, что индекс ИЛ-1Ra/ИЛ-1β имеет высокую предиктивную возможность прогноза эффективности планируемой терапии и может быть использован в качестве критерия стратификации пациентов, оценки эффективности, контроля и исхода терапии при АХА-ГВИ.

Обсуждение. Возможность определения концентрации в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ специфических молекул-биомаркёров: ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, индекса ИЛ-1Ra/ИЛ-1β является важным не только для понимания особенностей иммунопатогенеза этого заболевания, лабораторного контроля над течением иммуновоспалительного процесса, оценки эффективности проводимой терапии, но и для прогноза эффективности этой терапии до её начала. Проблема нейроиммуновоспаления, ассоциированного с атипичным хроническим активным течением герпесвирусной инфекции, является одной из наиболее остро стоящих и сложно решаемых, как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения подходов к терапии. Показано, что для большинства провоспалительных цитокинов, изученных в аспекте их влияния на когнитивные функции, а именно для ИЛ-1β, ИЛ-6, TNFα, характерна U-образная форма зависимости их воздействия на когнитивные функции в зависимости от концентрации. Хотя в небольших дозах они необходимы для нормального функционирования ЦНС, при повышении дозы они начинают оказывать угнетающее влияние на когнитивные функции и могут способствовать нейродегенерации [15,16]. Эти данные не только подтверждаются результатами нашего исследования, но имеют продолжение своего развития с точки зрения их дальнейшего использования для изучения диагностической способности и прогностической значимости, разработки критериев персонализированных подходов к стратификации пациентов с АХА-ГВИ, выбора оптимальной стратегии иммуноотропной терапии и оценки её клинико-иммунологической эффективности.

Заключение. Доказана возможность использования в клинической лабораторной диагностике сывороточных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-1Ra в качестве биомаркёров, характеризующих уровень системного воспаления и нейровоспаления, и его регрессию при микст- АХА-ГВИ. Определение предложенного нами оригинального индекса ИЛ-1Ra/ИЛ-1β, основанного на выявленном в ходе исследования негативном влиянии повышения уровня ИЛ-1Ra на уровень ИЛ-1β, позволяет рекомендовать его в качестве прогностического биомаркёра иммунологической эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 9-12, 20-25
см. REFERENCES)

8. Оспельникова Т.П. Роль интерферонов при гриппе и генитальном герпесе. *Вопросы вирусологии.* 2013; 5: 4-9.

13. Миронов А. Ю., ред. Основы клинической микробиологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 2011. ISBN 978-5-7453-0365-4.
14. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5.
15. Горейко Т. В., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет.* 2011; 1 (2):121-30.
16. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология.* 2013; 15 (6): 571-6.
17. Марданлы С. С., Марданлы С. Г., Казаков А. А., Демкин В.В., Загвалов А.М., Миронов А.Ю. Разработка ПЦР тест-системы для детекции вируса герпеса человека 7 типа. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67(11):658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662.
18. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерферон- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (1): 44-9.
19. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врожденные и приобретенные интерферонопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб: Диалог; 2022. ISBN: 978-8469-0157-5.

REFERENCES

1. Blaszczyk K., Nowicka H., Kostyrko K., Antonczyk A., Wesoly J., Bluysen H.A.R. The unique role of constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses. *Cytokine and growth factor Rev.* 2016; 29:71-81. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.010.
2. Kun Chen, Juan Liu, Xuetao Cao. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity.* 2017; 83:1-11. DOI:10.1016/j.jaut.2017.03.008.
3. Samarajiwa S.A., Forster S., Auchettl K., Hertzog P.J. Interferome: the database of interferon regulated genes. *Nucleic acids research.* 2009; 37:D852-7. DOI:10.1093/nar/gkn732.
4. Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements. *Immunol. Med.* 2018; 41(4):162-9. DOI: 10.1080/25785826.2018.1556030.5.
5. Xia C., Anderson P., Hahm B. Viral dedication to vigorous destruction of interferon receptors. *Virology.*2018; 522:19-26. DOI: 10.1016/j.virol.2018.06.017.
6. Crow M.K., Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Science & Medicine.* 2019; 6:e000336. DOI: 10.1136/lupus-2019-000336.
7. Fallet B., Narr K., Ertuna Y.I., Remy M., Sommerstein R., Cornille K. et al. Interferon-driven deletion of antiviral B cells at the onset of chronic infection. *Sci. Immunol.* 2016; 21:1(4):eaah6817. DOI: 10.1126/sciimmunol.aah6817.
8. Ospel'nikova T.P. Role of interferons in influenza and genital herpes. *Voprosy virusologii.* 2013; 5: 4-9. (in Russian)
9. Xing J., Wang S., Lin R., Mossman K.L., Zheng C. Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 downmodulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-I and MDA-5. *J. Virol.* 2012; 86(7): 3528-40.
10. Zhu H., Zheng C., Xing J., Wang S., Li S., Lin R., Mossman K.L. Varicella-zoster virus immediate-early protein ORF61 abrogates the IRF3-mediated innate immune response through degradation of activated IRF3. *J. Virol.* 2011; 85(21): 11079-89.
11. Roizman B. The checkpoints of viral gene expression in productive and latent infection: the role of the HDAC/CoREST/LSD1/REST repressor complex. *J. Virol.* 2011; 85(15): 7474-82.

12. World Health Organization. www.who.int/wer 2005, 33: 277-88; Herpes simplex type 2. www.who.int/vaccine_research/diseases/soastd/en/index3.html.
13. Mironov A.Yu., ed. Fundamentals of clinical microbiology and immunology: a textbook for medical students. [Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii: uchebnoe posobie dlya studentov medicinskih vuzov]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet; 2011. ISBN 978-5-7453-0365-4. (in Russian)
14. Medical microbiology, virology and immunology: A textbook for medical students. [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: Uchebnik dlya studentov meditsinskih vuzov]. Vorob'yov A.A., By'kov A.S., Boychenko M.N., 2th, ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5. (in Russian)
15. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Current insights into immunopathogenesis of Epstein-Barr virus infection. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1 (2):121-30. (in Russian)
16. Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of cytokine production in recurrent herpes infection. *Meditsinskaya immunologiya*. 2013; 15 (6): 571-6. (in Russian)
17. Mardanly S.S., Mardanly S.G., Kazakov A.A., Demkin V.V., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu. Development of PCR test system for detection of human herpes virus type 7. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(11):658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662. (in Russian)
18. Khalturina E.O., Nesterova I.V., Markova T.P. Optimized program of targeted combined interferon and immunotherapy in the treatment of atypical chronic active herpes co-infections. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022; 18 (1): 44-9. (in Russian)
19. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Congenital and acquired interferonopathies associated with atypically occurring viral infections and with COVID-19 (monograph). [Vrozhdynny'e i priobretynny'e interferonopatii, assotsirovanny'e s netipichno protekayushchimi virusnymi infektsiyami i s COVID-19 (monografiya)]. St. Petersburg: Dialog; 2022. ISBN: 978-8469-0157-5. (in Russian)
20. Akmeeva A.S., Zhamborova R.B., Aloeva A., Kakhidov A.M., Abdulkadyrova I.D., Altamirova D.M. et al. Cytokine status in patients with recurrent herpes infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66 (5-6): 35-9. DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-35-39.
21. Zilka N., Kazmerova Z., Jadhav S., Neradil P., Aladar Madari A., Obetkova D. et al. Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9:47.
22. Pandya S.Y., Lacritz L.H., Weiner M.F., Deschner M., Woon F.L. Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2017; 4(3-4):204-14.
23. Michaud T.L., Su D., Siahpush M., Siahpush M., Murman D.L. The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. 2017; 7(1):15-29.
24. Olson L., Humpel C. Growth factors and cytokines/chemokines as surrogate biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp. Gerontol*. 2010; 45(1):41-6.
25. Zheng C., Zheng, Zhou X.W., Wang J.Z. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- α , TGF- β and IFN- γ . *Transl. Neurodegener.* 2016; 5: 7.