

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

И.В. Меледина, В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, И.Г. Соловьева, Н.М. Старостина
(ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск)

Резюме. Проведено изучение нейроиммунного статуса пациентов с инфекцией ВПГ различной степени тяжести. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о тесном взаимодействии нервной и иммунной систем в процессе контроля над репликацией ВПГ, а также о наличии гендерных особенностей нейроиммунного ответа. Полученные данные создают предпосылки к использованию комплексного психонейроиммунологического обследования пациентов с последующей разработкой лечебных мероприятий, сочетающих противовирусную, нейротропную и иммуномодулирующую терапию.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, иммунная система, нервная система, функциональное состояние.

FUNCTIONAL STATE OF IMMUNE AND NERVOUS SYSTEMS IN PATIENTS WITH INFECTION OF VIRUS OF HERPES SIMPLEX OF VARIOUS DEGREE OF SEVERITY

I. V. Meledina, V. V. Abramov, T. Ja. Abramova, I. G. Solovjova, N. M. Starostina
(Scientific Research Institute of Clinical Immunology SD RAMS, Novosibirsk, Russia)

Summary. We investigated the neuroimmune status of patients with HSV infection. The results of our research bear evidence about tight interaction of nervous and immune systems in the control process over HSV replication, as well as about the presence of gender differences of neuroimmune response. Data obtained create prerequisites to using complex psychoneuroimmunology examination of patients with following development of combined antiviral, neurotropic and immunotropic therapy.

Key words: virus of herpes simplex, nervous system, immune system, functional state.

Широкая распространенность инфекции вирусом простого герпеса с поражением людей трудоспособного возраста и недостаточная, несмотря на применение противовирусных препаратов, эффективность терапии, заставляют искать новые подходы к лечению этого заболевания. Во многих клиниках, дополнительно к противовирусным, применяются иммуностимулирующие препараты, но и такая комбинированная терапия не у всех пациентов обеспечивает достаточный контроль над репликацией вируса. В настоящее время инфекция вирусом простого герпеса (ИВПГ) рассматривается как психосоматическое заболевание. Вирус простого герпеса (ВПГ) пожизненно персистирует в сенсорных ганглиях вегетативной нервной системы и может в течение длительного времени находиться в латентном состоянии под контролем иммунной системы [4]. Срыв специфического иммунного ответа, в котором участвуют практически все звенья иммунной системы, приводящий к возникновению рецидива, обычно индуцируется физическим (механическая травма, термические воздействия, присоединение сопутствующих заболеваний и т.д.) или эмоциональным стрессом [9]. В свою очередь, частые рецидивы ИВПГ и недостаточная эффективность терапии, приводят к психологическому и физическому дистрессу, формируя порочный круг [1]. В этих условиях происходит изменение активности центральной и вегетативной нервной системы (ВНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, уровня цитокинов.

В процессе развития иммунного ответа осуществляется тесное взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем [1, 4], имеются половые особенности состояния и функционирования этих систем [10]. Посредниками межсистемного взаимодействия являются цитокины, нейротрансмиттеры и гормоны. Предполагается, что у

больных с разными типологическими свойствами центральной и вегетативной нервной систем имеются клиничко-иммунологические особенности течения ИВПГ, с учетом которых пациентам требуются дифференцированные терапевтические подходы. В связи с этим, представляется актуальным выявление отличий в состоянии иммунной системы, центральной и вегетативной нервной систем у мужчин и женщин с различным клиническим течением инфекции ВПГ, что позволит уточнить патогенетические механизмы срыва контроля иммунной системы над ВПГ, формирования различий клинического течения заболевания и разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий с учетом выявленных особенностей.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционирования иммунной и нервной систем у мужчин и женщин с различным клиническим течением ИВПГ.

Материалы и методы

Нейрофизиологическими, психологическими и иммунологическими методами было обследовано 50 мужчин, больных ИВПГ в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст $36,5 \pm 1,5$ лет) и 68 женщин в возрасте от 19 до 63 лет (средний возраст $34,3 \pm 1,3$ года), контрольную группу составили 24 мужчины в возрасте от 23 до 52 лет (средний возраст $40,8 \pm 1,8$ лет) и 28 женщин в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст $37,4 \pm 1,4$ года), не имеющих острых и хронических воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Основная группа пациентов была обследована в межрецидивный период, характеризовалась орлофациальной локализацией герпетических высыпаний. Диагноз инфекции вирусом простого герпеса у пациентов был подтвержден наличием ДНК ВПГ

1 и 2 в участках локализации герпетических высыпаний в предшествующий рецидив инфекции методом ПЦР.

Клиническое течение и степень тяжести ИВПГ оценивалось по частоте и продолжительности рецидивов, площади поражения, реакции регионарных лимфатических узлов, присоединению вторичной инфекции, учитывалась также частота ОРВИ у пациентов.

Для тестирования показателей типа высшей нервной деятельности (ВНД) использовалась экспертная психологическая программа группы авторов под руководством Б.Я. Первомайского (программное обеспечение Т.И. Клейн) (МСП "Катарсис. Психологический центр", Луганск, 1992). Для определения "общих способностей" использовался краткий ориентировочный тест (КОТ) — адаптированный тест Вандерлика, позволяющий в баллах определить "общие умственные способности" или «способности к обучению». Для определения параметров кратковременной памяти и реминисценции памяти (%) использовался метод 10 слов.

Определение активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось по кардиоритмограмме с использованием вариационной пульсометрии, автокорреляционного и спектрального анализов сердечного ритма. При этом определяли следующие показатели вариационной пульсометрии: мода (M_o) — диапазон значений наиболее часто встречающихся R-R интервалов (сек.); амплитуда моды (A_{Mo}) — число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (%); вариационный размах (ВР) — степень изменчивости кардиоинтервалов — при строго стационарных процессах по своей физиологической значимости не отличается от среднеквадратического отклонения. На основании описанных параметров вариационной пульсометрии вычисляли интегративные показатели — индексы Р.М. Баевского: индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = A_{Mo} / 2BP \cdot Mo$; индекс вегетативного равновесия (ИВР) по формуле $ИВР = A_{Mo} / BP$; вегетативный показатель ритма (ВПР) по формуле $1 / Mo \cdot BP$; показатель активности процессов регуляции (ПАПР) по формуле A_{Mo} / Mo . Спектрально-частотный анализ кардиоинтервалов проводили в диапазоне VLF (0,0033-0,04 Гц), характеризующем уровень основного обмена, терморегуляции, эрготропных функций, активность гуморально-метаболических влияний на ритм; LF (0,04-0,15 Гц), отражающем симпатическую активность, состояние ренин-ангиотензиновой системы и барорегуляторных сдвигов и HF (0,15-0,4 Гц), отражающем ваго-инсулярное влияние на сердечный ритм. Методика анализа полученных данных и их физиологическая интерпретация были приведены в соответствии с соглашением, достигнутым Европейским обществом кардиологов и Северо-Американским обществом по электростимуляции и электрофизиологии (1996 г.)

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, фирма Becton Dickinson, США) с моноклональными антителами против CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD20⁺; HLA-DR⁺ фирм «МедБиоСпектр» и «Сорбент» (Москва). Выраженность эффекторных функций клеток определяли в тесте гиперчувстви-

тельности замедленного типа (ГЗТ) по интенсивности продукции фактора торможения миграции и фактора торможения распластывания в ответ на митогенную стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) *in vitro*. Оценку ГЗТ *in vitro* у пациентов проводили по трем параметрам: 1) индексу миграции (ИМфга), характеризующему миграционную активность преимущественно нейтрофилов; 2) индексу ингибции миграции (ИИМфга), характеризующему интенсивность продукции лимфокинов; 3) интегральному показателю эффекторных функций (ПЭФфга). Выработка активных форм кислорода оценивалась по показателям активации моноцитов (ПАМ) и нейтрофилов (ПАН) [2].

Содержание в супернатантах цельной крови цитокинов IL-1 β , IFN γ , IL-5 оценивали методом проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (определяемый динамический диапазон 2-32000 пкг/мл) [13].

Для математической обработки полученных данных использовалась статистическая компьютерная программа STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft, USA): непараметрические методы Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводилась с помощью метода χ^2 с использованием точного критерия Фишера. При оценке ранговой корреляции применялся непараметрический метод Спирмена. Различия между группами считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной частотой рецидивов. По частоте рецидивов пациенты, страдающие ИВПГ, были разделены на 3 группы без статистически значимых различий по возрасту: с редкими рецидивами — 1-2 раза в год; со средней частотой рецидивов — 4-6 раз в год и с частыми рецидивами — более 6 раз в год.

Мужчины с редкими рецидивами характеризуются более высоким уровнем общих способностей в сравнении с больными со средней и высокой частотой рецидивов, в иммунном статусе отсутствуют статистически значимые различия со здоровыми мужчинами.

У пациентов со средней частотой рецидивов имеются признаки активации гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, в вегетативном статусе отмечается увеличение тотальной мощности спектра при фоновой записи кардиоритмограммы и более высокая вариабельность ритма сердца в сравнении с пациентами с редкими и частыми обострениями заболевания, а также со здоровыми мужчинами. Вероятно, активация клеточного, гуморального звеньев иммунной системы и возрастание вариабельности ритма сердца у этой группы пациентов представляет собой компенсаторный механизм, позволяющий сохранить гомеостаз и относительный контроль над репликацией ВПГ.

У пациентов с высокой частотой рецидивов отмечено снижение количества лимфоцитов венозной крови с изменением баланса CD4⁺/CD8⁺ T-лимфоцитов, недостаточной выраженностью

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной частотой рецидивов

Показатель	1-2 раза в год	4-6 раз в год	Более 6 раз в год
n	10	16	24
Возраст (лет)	36,2±3,2	37,8±2,9	35,7±1,9
Общие способности(баллы)	23,4±1,7*	19,3±0,9	18,5±1,1
Лимфоцитоз (/мм ³)	2117,2±256,4	2175,6±173,03*	1704,9±143,1*
ИРИ	1,16±0,1*	1,53±0,1	1,55±0,1*
CD19 ⁺ лимфоциты(%)	8,8±1,6*	13,4±1,4	13,5±1,3
ПЭФга (усл.ед.)	2,9±0,6*	4,6±0,6*	4,12±0,5
SDNN при ментальной пробе (мс)	38,3±3,2	84,9±49*	52,6±4,5*
TP при фоновой записи (мс ²)	2211,9±329,9	3671,9±1133,1*	2578,7±348,3*
VLF при ментальной пробе (мс ²)	860,8±241,2	1015,2±301,2	2467,6±426,4*
АМо при ментальной пробе (%)	45,97±5,7	47,7±5,8	32,1±3,02*
ПАПР при ментальной пробе (усл.ед.)	62,5±10,1	60,9±8,1*	40,3±4,2*

* p≤0,05.

цитотоксических реакций и сохраняющейся активацией гуморального звена иммунной системы. В вегетативном статусе пациентов этой группы в отсутствие адекватного повышения тонуса симпатического отдела ВНС на умственную нагрузку, происходит усиление интенсивности гуморально-метаболических процессов.

Таким образом, у мужчин с частыми рецидивами ИВПГ отмечаются признаки декомпенсации, нарушения регуляции состояния иммунной и вегетативной нервной систем с преимущественным снижением количества цитотоксических лимфоцитов на фоне недостаточной активации симпатического отдела ВНС.

При оценке показателей иммунного статуса у женщин, страдающих ИВПГ с редкими рецидивами отмечено достоверное в сравнении с пациентками с частыми рецидивами повышение количества CD19⁺ и CD20⁺ лимфоцитов, отражающее активацию гуморального звена, что, вероятно, позволяет за счет выработки блокирующих антител ограничить репликацию вируса.

У пациенток со средней частотой рецидивирования ИВПГ регистрируется высокая вариабельность ритма сердца, а также достоверно более высокие цифры тотальной мощности спектра кардиоритмограммы, что, вероятно, отражает сохраненный адаптационный потенциал ВНС,

но у этой же группы пациенток наблюдается менее высокий тонус симпатического отдела ВНС в покое и недостаточная выраженная его активация в ответ на ментальную пробу, что ассоциировано с сохранением функциональной активности Т-звена иммунной системы, но может являться возможным предиктором нарушения адаптационного потенциала.

У пациенток с частыми рецидивами нарушена выработка активных форм кислорода нейтрофилами и моноцитами в сравнении с больными с малой частотой рецидивов и здоровыми, что может быть связано со снижением спонтанной секреции IL-1β. При оценке ВВД у пациенток с высокой частотой рецидивов отмечена выраженная инертность торможения. В сравнении со здоровыми отмечается также статистически значимое снижение подвижности и возрастание инертности

Таблица 2

Показатели высшей нервной деятельности, тонуса ВНС и иммунного статуса у женщин, больных РГИ с различной частотой обострений в период ремиссии

Показатель	1-3 раза в год (n=11)	4-6 раз в год (n=15)	Более 6 раз в год (n=41)
Память кратковременная	86,4±3,4	86,3±3,3	80,2±1,9*
Реминисценция памяти	69,1±7,1	76,9±4,9	70,7±2,8*
Подвижность возбуждения	64,5±4,9	66,8±4,2	61,4±2,1*
Инертность возбуждения	74,3±3,2	71,2±3,7	78,05±1,6*
Инертность торможения	50±4,1*	59,33±3,5*	59,29±1,5*
SDNN при фоновой записи (мс)	47,8±10,5	59,5±7,1*	38,2±2,5*
SDNN при ментальной пробе (мс)	49±6,7	59,7±7,5*	39,9±2,5*
SDNN при дыхательной пробе (мс)	101,7±17*	104,7±10,2*	72,8±5,7*
RMSSD при фоновой записи (мс)	35,3±7,4*	60,4±10,4*	29,2±3,03*
RMSSD при ментальной пробе (мс)	28,7±6,5*	49,3±10,8*	22,6±2,4*
RMSSD при дыхательной пробе (мс)	76,9±19,5	82,5±11,7*	48,6±4,7*
TP при ментальной пробе (мс ²)	4377,3±1479	7062,6±1646*	3111,7±381,5*
TP при дыхательной пробе (мс ²)	14868±4282	18061,6±294,8*	9383,1±1184*
LF при фоновой записи (мс ²)	765±289,5	1215,7±274,4*	637±88,2*
LF при ментальной пробе (мс ²)	1369,3±477	2368,4±621*	979,4±169*
LF при дыхательной пробе (мс ²)	9054,8±3288	10473,9±2772*	4197,2±825*
HF при фоновой записи (мс ²)	1300±455	2763,7±779*	994,5±206,5*
HF при ментальной пробе (мс ²)	592,8±150*	2576,5±935*	578,4±117*
HF при дыхательной пробе (мс ²)	3843,3±1246	5800,3±1462*	3798,8±996
LF/HF при фоновой записи	1,13±0,4	0,8±0,1*	1,48±0,3
Мо при фоновой записи (с.)	882,4±65,4	945,6±46,8*	844,5±17,4*
АМо при фоновой записи (%)	27,2±5,7	24±4,6*	34,3±2,3*
BP при ментальной пробе (с)	0,26±0,03	0,4±0,09*	0,27±0,03*
ИН при ментальной пробе (усл.ед)	80,9±19,3	52,7±11,5*	117,1±16,5*
HLA-DR уровень экспрессии	0,46±0,01	0,44±0,02	0,44±0,01*
CD19+лимфоциты(%)	14,3±1,9*	10,9±0,9	10,5±0,7*
CD20+лимфоциты(%)	13,2±1,9*	10,9±2,6	8,4±0,6*
ПАМ (усл.ед.)	2,05±0,1	2,09±0,2	2,02±0,1*
ПАН (усл.ед.)	6,02±0,9*	4,75±0,5	3,83±0,4*
Спонтанная секреция IL-1 (пкг/мл/10 ⁶)	—	65,8±0 (n=1)	10,8±4,9*(n=4)

*p≤0,05.

возбуждения. При оценке активности ВНС у этой группы пациенток отмечается снижение вариабельности ритма сердца, что при других соматических заболеваниях является предиктором неблагоприятного прогноза.

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной продолжительностью обострений. Проведено сравнение показателей иммунного статуса, ВНД и активности ВНС у пациентов с продолжительностью рецидивов менее и более 1 недели.

При оценке иммунного статуса у мужчин с большой продолжительностью клинических проявлений рецидива отмечен более высокий абсолютный лимфоцитоз, но меньшее содержание CD16⁺ НК-клеток в венозной крови на фоне более высоких показателей реминисценции памяти и признаков более выраженного повышения тонуса симпатического отдела ВНС при проведении ментальной пробы в сравнении с пациентами с меньшей продолжительностью рецидива. Выявленные изменения могут быть связаны с тем, что продолжительная активация симпатического отдела ВНС приводит к снижению количества НК-клеток вследствие их форсированной миграции из депо под влиянием катехоламинов в начальный период симпатикотонии и последующим истощением депо [6].

Таблица 3

Показатели ВНД, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной продолжительностью клинических проявлений

Показатель	Менее 1 недели	Более 1 недели	p
n	30	20	>0,05
Возраст (лет)	36,8±1,9	35,9±2,2	>0,05
Реминисценция памяти	70,7±2,7*	78,2±2,5*	0,04
CD 3+ лимфоциты (%)	58,9±1,3*	63,9±2,8*	0,019
CD 16+ лимфоциты (%)	21,5±1,6*	15,5±3,1*	0,012
LF/HF при ментальной пробе	1,83±0,3*	3,23±0,6*	0,036

У женщин с большой продолжительностью обострений не отмечено статистически значимых отличий показателей иммунного статуса в сравнении со здоровыми и пациентками с меньшей продолжительностью обострений, но при оценке ВНД отмечается снижение показателей кратковременной памяти, общих способностей, подвижности возбуждения, при оценке вегетативного статуса пациентки этой группы характеризуются признаками относительной парасимпатикотонии и высокой вариабельности ритма сердца.

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с различной длительностью обострений

Показатель	До 7 дней (n=39)	Более 7 дней (n=24)	Здоровые (n=28)
Память кратковременная	82,7±1,9*	81,9±2,4*	89,6±3,2*
Общие способности	17,9±0,7*	17,0±0,7*	22,6±1,1*
Сила нервных процессов	71,9±1,8*	74,7±2,2	78,8±1,8*
Подвижность возбуждения	64,1±2,1*	61,8±3,3*	72,6±2,9*
Инертность торможения	59,8±1,9*	54,4±1,8	51,6±2,3*
1-я сигнальная система	71,5±1,8	76,7±2,0*	69,4±1,8*
RRсреднее при фоновой записи (мс)	836,4±18,5*	900,9±26,5*	865,9±21,3
RRсреднее при дыхательной пробе (мс)	820,4±19,1*	881,04±21*	846,8±20,7
SDNN при фоновой записи (мс)	40,1±2,8*	52,4±6,1*	37,3±7,3
RMSSD при фоновой записи (мс)	31,5±3,7*	47,5±7,1*	59,1±11,5
RMSSD при дыхательной пробе(мс)	51±4,6*	76,7±10,7*	76,1±18,8
Мо при фоновой записи (с)	845,6±19,1*	919±34,6*	-
АМо при фоновой записи (%)	35,1±2,8*	24,2±2,2*	-
ПАПР при фоновой записи (усл.ед.)	43,4±3,9*	27,8±2,8*	-
HLA-DR+CD4+ лимфоциты (%)	2,26±0,2*	2,34±0,4	3,17±0,3*
HLA-DR-уровень экспрессии (%)	0,43±0,01*	0,46±0,01	0,48±0,01*

*p≤0,05.

Таким образом, отмечены гендерные различия нейроиммунного статуса мужчин и женщин с большой продолжительностью рецидивов ИВПГ, выражающиеся в активации тонуса симпатического отдела ВНС у мужчин в сочетании со снижением количества НК-клеток и относительной ваготонии у женщин без развития статистически значимых отличий показателей иммунного статуса в сравнении с больными с меньшей продолжительностью рецидивов. Согласно литературным данным, для женщин в целом характерен меньший тонус симпатического отдела ВНС в сравнении с мужчинами, что связано с влиянием эстрогенов [10].

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной площадью поражения. В зависимости от площади поражения пациенты были разделены на 2 группы — с 1 очагом поражения и 2-мя и более очагами.

При оценке показателей иммунного статуса у пациентов с большой площадью поражения регистрируется относительно низкое количество CD 16⁺ НК-клеток и снижение выработки активных форм кислорода нейтрофилами; в вегетативном статусе — значимое снижение показателей вариабельности ритма сердца, что свидетельствует о снижении адаптационного потенциала организма в сравнении с пациентами с малой площадью поражения.

Пациентки с большей площадью поражения кожи и слизистых оболочек характеризуются сни-

Таблица 4

Показатели иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной площадью поражения в период ремиссии

Показатель	1 очаг	2 и более очага	p
n	33	17	>0,05
Возраст (лет)	34,7±1,8	39,8±2,4	>0,05
CD 16+ лимфоциты (%)	21,04±1,8*	13,25±2,1*	0,029
ПАН (усл.ед.)	4,89±0,4*	3,06±0,4*	0,003
RR min при дыхательной пробе (мс)	699,9±12,9*	764,9±21,8*	0,009
SDSD при ментальной пробе (мс)	29,5±4,1*	15,0±2,6*	0,028
SDSD при дыхательной пробе (мс)	58,5±10,7*	30,2±4,5*	0,036
NN50 при ментальной пробе (раз)	15,2±4,1*	3,0±2,0*	0,028
NN50 при дыхательной пробе (раз)	43,3±8,4*	14,4±5,2*	0,018

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с различной площадью поражения

Показатель	1 очаг (n=35)	2 и более очага (n=32)	Здоровые (n=28)
Память кратковременная	83,1±1,9	82,2±2,4*	89,6±3,2*
Реминисценция памяти	74,2±2,8	69,4±3,9*	80,4±3,8*
Общие способности	18,1±0,7	16,9±0,8	22,6±1,1*
Сила нервных процессов	73,9±2,1	72,4±1,7*	78,8±1,8*
Подвижность возбуждения	63,5±2,6	62,7±2,3	72,6±2,9*
Инертность возбуждения	72,7±2,1	79,3±1,8*	71,9±2,5
Инертность торможения	58,3±1,9*	57,2±2,1	51,6±2,3*
HF при дыхательной пробе (мс ²)	3586,3±708	5136±1342*	1560±817*
CD4 ⁺ лимфоциты (%)	36,9±1,3*	41,7±1,6*	39,8±1,2
CD8 ⁺ лимфоциты (%)	28,6±1,1*	25,1±1,0*	26,6±0,9
ИРИ	1,38±0,08*	1,78±0,12*	1,6±0,1
HLA-DR ⁺ CD4 ⁺ T-лимфоциты(%)	2,07±0,2*	2,45±0,3	3,17±0,3*
ПЭФга	3,3±0,3	4,5±0,5	3,4±0,5
ПАМ (усл.ед.)	2,07±0,1	2,0±0,1*	2,56±0,3*

*p≤0,05.

жением показателей кратковременной памяти, реминисценции памяти, силы нервных процессов в сравнении со здоровыми. Инертность возбуждения у таких пациенток повышена в сравнении как со здоровыми, так и с больными с меньшей площадью поражения. При оценке показателей иммунного статуса: у пациенток с большей площадью поражения отмечается достоверно более высокое количество CD4⁺, низкое-CD8⁺ Т-лимфоцитов ве-

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с развитием регионарного лимфаденита

Показатель	Отсутствие лимфаденита	Наличие регионарного лимфаденита	p
n	42	8	>0,05
Возраст (лет)	36,4±1,6	37,0±3,2	>0,05
Память кратковременная	80,3±2,1*	92,9±2,9*	0,016
Реминисценция памяти	72,0±2,3*	81,4±1,4*	0,045
CD3 ⁺ лимфоциты (%)	59,5±1,3*	68,4±4,4*	0,012
CD8 ⁺ лимфоциты (%)	24,6±0,8*	35,5±2,9*	< 0,01
CD19 ⁺ лимфоциты (%)	13,1±0,9*	7,8±0,9*	0,015
HLA-DR ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты (%)	2,3±0,2*	4,14±0,7*	0,012
RMSSD при фоновой записи (мс)	28,15±2,3*	40,63±6,3*	0,027
pNN50 при фоновой записи (%)	9,34±1,9*	21,5±5,6*	0,02

p≤0,05.

нозной крови и, соответственно, больший ИРИ. ПЭФга при большей площади поражения выше, чем у здоровых лиц и больных с 1 очагом поражения. Показатели вегетативного статуса у этих двух групп пациенток достоверно не отличаются, но в сравнении со здоровыми в ответ на дыхательную пробу отмечается более выраженное возрастание активности парасимпатического отдела ВНС.

Особенности иммунного статуса, показателей ВВД и тонуса ВНС у пациентов со вторичным инфицированием участков герпетических высыпаний и развитием регионарного лимфаденита. У пациентов с частым инфицированием герпетических эле-

ментов статистически значимых различий параметров ВВД и иммунного статуса по сравнению с пациентами без инфицирования не отмечено, но при оценке вегетативного статуса выявлено достоверно большее увеличение вариационного размаха при проведении дыхательной пробы у пациентов без инфицирования (0,48±0,32с. против 0,2±0,05с.), что соответствует более адекватной реакции ВНС. Нами отмечена тенденция к более частому присоединению вторичной гнойной инфекции у мужчин-симпатотоников.

У пациентов с развитием регионарного лимфаденита (8 человек) зарегистрированы более высокие показатели кратковременной памяти и реминисценции памяти на фоне относительно повышенного тонуса парасимпатического отдела ВНС, чем у пациентов с отсутствием реакции регионарных лимфатических узлов. При оценке показателей иммунного статуса у таких пациентов отмечено более высокое количество CD3⁺, CD8⁺ и, в частности, активированных HLA-DR⁺ CD8⁺ лимфоцитов в венозной крови и относительно низкое — CD19⁺ лимфоцитов в сравнении с таковыми у больных без развития регионарного лимфаденита, что отражает доминирование клеточных реакций.

Статистически значимо более частое присоединение ОРВИ отмечено у мужчин-симпатотоников: оно регистрируется у 100% обследованных симпатотоников против 14,3% ваготоников и 25% зйтоников (p=0,0025, r=0,34), нами выявлена умеренная корреляция между тонусом ВНС и частотой присоединения ОРВИ у мужчин, больных ИВПГ.

У женщин со вторичным инфицированием герпетических элементов отмечена более высокая инертность торможения, преобладание тормозных процессов и снижение количества лимфоцитов венозной крови.

Иммунный статус женщин с регионарным лимфаденитом при ИВПГ характеризуется снижением экспрессии DR на моноцитах, повышением ИМфга в сравнении с больными ИВПГ без регионарного лимфаденита. При оценке цитокинового профиля выявляется относительное повышение Кона-стимулированной секреции

Показатели высшей нервной деятельности и иммунного статуса у женщин, больных РГИ при вторичном инфицировании герпетических высыпаний

Показатель	Инфицирования нет (n=63)	Инфицирование есть (n=4)	Здоровые (n=28)
Инертность торможения	57±1,9*	70±9,1*	51,6±2,3
Лимфоцитоз (мм ³)	1692,2±74,1*	997,5±225,9*	1663,2±109

*p≤0,05.

Показатели иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с развитием регионарного лимфаденита

Показатель	Нет (n=51)	Есть (n=14)	Здоровые (n=28)
HLA-DRэкспрессия (моноциты)(%)	90,1±0,4*	84,6±4,1*	89,6±0,8
ИМ фга	0,9±0,04*	1,1±0,1*	0,9±0,1
IL-5 Кон А (пкг/мл/10 ⁶)	1,2±0,2 *(n=8)	5,7±4,6*(n=2)	-
LF/HF при дыхательной пробе	4,4±0,7*	8,4±2,6*	14,8±2,6*

*p≤0,05.

IL-5. Вегетативный статус женщин с регионарным лимфаденитом характеризуется признаками относительной симпатикотонии при проведении пробы, нагрузочной для парасимпатического отдела. Выявленные изменения могут быть связаны со стимулирующим влиянием катехоламинов на миграцию моноцитов, но ингибирующим — на их провоспалительную активность [5], кроме того, катехоламины благодаря стимуляции β2-адренорецепторов приводят к активации В-лимфоцитов, посредником которой может являться IL-5.

Полученные нами данные свидетельствуют о тесном взаимодействии иммунной и нервной систем в процессе контроля над репликацией ВПГ. У пациентов с рецидивирующей ИВПГ отмечены комплексные патологические изменения иммунного статуса, высшей нервной деятельности и реактивности вегетативной нервной системы.

При оценке ВНД у мужчин и женщин, страдающих ИВПГ, выявляется преобладание инертных процессов, снижение «общих способностей», психологической продуктивности, более выраженное при утяжелении течения заболевания, что может быть связано с влиянием инфекционного агента и иммунного ответа при ИВПГ на ЦНС, диктует необходимость включения коррекции психологического статуса в комплекс терапевтических мероприятий и может использоваться в прогностических целях.

Для пациентов с ИВПГ в сравнении со здоровыми людьми характерна относительная ваготония, являющаяся, вероятно, компенсаторным

механизмом, поскольку имеются данные об антигенных взаимоотношениях ВПГ-1 и холинергических рецепторов с существованием как минимум одного эпитопа, общего для герпесвирусов и рецепторов к ацетилхолину [5], с другой стороны, люди с исходным преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС могут быть более предрасположены к инфицированию ВПГ, что требует дальнейшего изучения. Данные наших исследований свидетельствуют о том, что у женщин повышение активности парасимпатического отдела ВНС

при ИВПГ сопровождается увеличением площади поражения кожи и слизистых оболочек на фоне увеличения ИРИ, у мужчин — большей частотой рецидивов и развитием регионарного лимфаденита. В этой ситуации может быть целесообразно подавление повышенной активности парасимпатического отдела. Относительная симпатикотония у больных ИВПГ сопровождается снижением количества НК-клеток и ассоциируется с развитием осложнений — со вторичным гнойным инфицированием герпетических элементов и частым присоединением ОРВИ у мужчин, с развитием регионарного лимфаденита у женщин, а также с большой продолжительностью рецидивов у мужчин, что указывает на целесообразность регуляции тонуса ВНС у больных ИВПГ. Гендерные отличия функционирования иммунной и нервной систем свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированных терапевтических подходов при лечении ИВПГ у мужчин и женщин.

Снижение показателей variability ритма сердца может использоваться как предиктор возможного утяжеления течения герпетической инфекции — увеличения частоты обострений и площади поражения.

Результаты наших исследований свидетельствуют о целесообразности применения комплексного психонейроиммунологического подхода к обследованию и лечению пациентов, страдающих ИВПГ, что позволит своевременно прогнозировать изменение характера течения заболевания, повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Кожевников В.С. и др. Взаимозависимость параметров иммунитета и высшей нервной деятельности у человека. // Доклады Академии наук. — 2000. — Т. 371. № 3. — С. 410-412.
2. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методы оценки клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа: Методические рекомендации МЗ СССР — М., 1990. — 11с.
3. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии. // Цитокины и воспаление. — 2005. — №2. — С. 35-37.
4. Butts C.L., Sternberg E.M. Neuroendocrine factors alter host defense by modulating immune function. // Cell Immunol. — 2008.
5. Gebhardt B.M. Evidence for antigenic cross-reactivity between herpesvirus and the acetylcholine receptor. // J Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 105(2). P 145-53.
6. Elenkov Ilija J., Wilder R.L., Chrousos G.P. Vizi E.S. The Sympathetic Nerve An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. // Pharmacological Reviews. — 2000. Vol. 52, (4). — P. 595-638.
7. Koelle D.M., Gonzalez J.C., Johnson A.S. Homing in on the cellular immune response to HSV-2 in humans. // Am J Reprod Immunol. — 2005. — Vol. 53(4). — P. 172-181.
8. Maestroni G.J., Mazzola P. Langerhans cells β2-adrenoceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity. // J Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 144. — P. 91-99.
9. Ortiz G.C., et al. Stress-induced changes in pathophysiology and interferon gene expression during primary HSV-1 infection. // Brain Behav Immun. — 2003. — Vol. 17(5). — P.329-338.
10. Wilder R.L. Neuroimmunoenocrinology of the rheumatic diseases: past, present, and future. // Ann N Y Acad Sci. — 2002. — Vol. 966. — P.13-19.

Адрес для переписки: Меледина Илона Валерьевна, ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, врач-иммунолог, контактный телефон: (383) 314-90-30, e-mail: ilona_mel@rambler.ru