

*Николаева А.А., Базарный В.В., Журавлев В.П.*

## **Иммунологический статус у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусного происхождения**

Кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ, кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики ГБОУ УГМА, г. Екатеринбург

*Nikolaeva A.A., Bazarny V.V., Zhuravlev V.P.*

### **Immunological status of patients with lesions of autonomic parasympathetic components of the head caused by a virus**

#### **Резюме**

Исследован иммунный статус у 33 больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии в возрасте от 27 до 83 лет, средний возраст пациентов составил 55 лет. Из них 19 женщины и 15 мужчин. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых людей. Пациенты обратились на нейростоматологический прием в многопрофильную стоматологическую поликлинику Уральской государственной медицинской академии на кафедру хирургической стоматологии и ЧЛХ. Впервые изучен и проведен структурный (частотный) анализ состояния различных факторов противовирусной защиты и выделены наиболее значимые расстройства иммунитета с учетом клинических данных у больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии, у большинства больных выявлены иммунологические признаки вторичного иммунодефицитного состояния с нарушениями в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, гиперреактивностью и недостаточностью систем специфической и неспецифической цитотоксичности, системы интерферонотенеза.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, вегетативные парасимпатические узлы, иммунологический статус

#### **Summary**

The immune status at 33 patients with defeat of vegetative parasympathetic knots of a virus etiology at the age from 27 till 83 years is investigated, middle age of patients made 55 years. From them the 19th woman and 15 men. The obtained data compared to indicators of healthy people. Patients addressed on neurostomatologic reception in versatile stomatologic policlinic of the Ural state medical academy on chair of surgical stomatology For the first time the structural analysis of a condition of various factors of antiviral protection is studied and carried out and the most significant disorders of immunity taking into account clinical data at patients with defeat of vegetative parasympathetic knots of a virus etiology are allocated, at the majority of patients immunological signs of a secondary immunoscarce condition with violations in humoral and cellular links of immunity, hyper reactance and insufficiency of systems of specific and nonspecific cytotoxicity.

**Keywords:** herpes virus, vegetative parasympathetic junctions, immunological status

#### **Введение**

Проблема диагностики и лечения, лицевых болей на сегодняшний день занимает ведущее значение во всем мире. Это связано с оказанием неадекватной специализированной медицинской помощи. [9,12,13].

Одно из лидирующих мест, среди лицевых болей принадлежит поражению вегетативных парасимпатических нервных узлов головы. (49,7%).

Болевые синдромы в области зубов и челюстей преимущественно возникают при ганглионите крылонебных и подчелюстных вегетативных парасимпатических узлов. Клинические проявления ганглионитов часто провоциру-

ет неоправданное вмешательство в зубочелюстную систему. Поэтому совершенствование способов диагностики является крайне важным.

Причины развития ганглионитов головы многочисленны. Одной из основных причин развития является герпетическая инфекция [18,19,29,31].

Одними из наиболее распространенными вирусами герпеса, поражающие вегетативные парасимпатические узлы головы являются ВПГ, ЦМВ. [9,12,18,58].

Известно, что у лиц с нормальным противовирусным иммунитетом репликация ВПГ и ЦМВ находится под иммунологически контролем, а рецидивы возникают

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии

Показатели иммунитета	Здоровые люди (n = 24), M±m	Пациенты с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы (n = 33), M±m
	Число клеток крови в 1 мкл (аб. числа)	
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	6565,9 ± 380,1	5215,5 ± 276,6 p < 0,001
Лимфоциты	2792,3 ± 195,9	1882,0 ± 92,9 p < 0,001
CD1	2006,6 ± 151,8	1262,3 ± 69,6 p < 0,001
CD4	1410,8 ± 85,9	836,9 ± 48,3 p < 0,001
CD8	581,9 ± 58,1	415,6 ± 29,7 p < 0,001
CD16	355,9 ± 46,2	287,9 ± 20,2 p > 0,05
Индекс CD4/CD8	2,81 ± 0,19	2,17 ± 0,09 p < 0,05
Фагоцитоз с латексом	2673,3 ± 254,8	1972,0 ± 140,8 p < 0,05

крайне редко. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, возможно ослабление контролирующих механизмов хозяина и реактивация вируса с развитием болевого приступа [6,8,14].

В формировании противовирусного иммунитета участвуют факторы неспецифической (макрофаги, натуральные киллеры, растворимые факторы: интерферон-альфа, -бета и -гамма (ИФН-а, -b, -y), ряд интерлейкинов –ИФО, ИЛ-2, 6 и др.) и специфической защиты (цитотоксические CD8+, CD4+ лимфоциты, Т-киллеры, а также В-лимфоциты, продуцирующие специфические антитела). При длительном течении заболевания ВПГ и ЦМВ оказывает многостороннее иммуносупрессивное действие, а его высокая изменчивость способствует ускользанию от иммунологического контроля. [3,4,7,8,9,14].

Тема данной работы является актуальной на сегодняшний день в результате несоординированности действий врачей смежных специальностей приводит к затруднению диагностики, с формированием стойких рецидивов с выраженными функциональными нарушениями и болевыми приступами.

**Цель исследования** – изучить иммунологический статус у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии.

## Материалы и методы

Исследован иммунный статус у 33 больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии в возрасте от 27 до 83 лет, средний возраст пациентов составил 55 лет. Из них 19 женщины и 15 мужчин. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых людей. Пациенты обратились на нейростоматологический прием в многопрофильную стоматологическую поликлинику Уральского государственной медицинской академии на кафедру хирургической стоматологии и ЧЛХ. В период с 1 сентября 2011 года по 15 сентября 2012 года.

## Результаты и обсуждение

Общее количество лейкоцитов в группе больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии снижено по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц.

Количество CD3 клеток (общее число Т-лимфоцитов) повторяет закономерность изменений вышеуказанных показателей: лейкоцитов и лимфоцитов, которые снижены в группе больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии.

Показатели CD4 клеток, преимущественно выполняющих функцию Т-хелперов, достоверно снижены во второй группе. Так как фенотипы CD4 являются в определенной степени рецептором для связывания с ВПГ, то они закономерно вовлекаются в патологический процесс с постепенным их разрушением и уменьшением содержания в периферической крови. [5,7,8,14].

Содержание субпопуляции лимфоцитов CD8, представляющих преимущественно цитотоксические клетки, также достоверно снижено в группе больных ганглионитами головы. Их повышение связано не с вовлечением в патологический процесс, а с более низким содержанием других фенотипов клеток, то есть повышение CD8 клеток можно расценивать как относительное повышение.

Количество CD 16 клеток, выполняющих преимущественно киллерную функцию, их принято считать естественными (натуральными) киллерами, достоверно не отличается от аналогичных показателей здоровых лиц (p > 0.05).

По данным литературы (Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. 2007 г.), что натуральным киллерам в основном отводится роль в противоопухолевой защите. При вирусных инфекциях, в частности при ГИ, данная субпопуляция клеток имеет определенное значение на начальном этапе развития заболевания, возможно, поэтому в наблюдаемых группах больных содержание CD16 клеток существенно не отличается от нормы.

Часть больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы обследованы высокоточным и информативным методом проточной цитометрии. (Табл 1)

Некоторые показатели крови достоверно отличаются от показателей здоровых лиц, другие показатели достоверно не изменяются. Так. общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов не отличается от показателей здоровых лиц. Тогда как число Т-лимфоцитов, несущих CD5, снижено у больных по сравнению с нормой (p < 0.05). Хотя все Т-лимфоциты,

**Таблица 2. Показатели иммунофенотипирования у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы**

Клетки крови	Имунофенотипы	Пациенты с поражением ВПСУГ (n=11)	Здоровые люди (n=6)
		M±m	M±m
ЦИС (лейкоциты)	L	4960 ± 339,3	5860 ± 775,7
Лимф(лимфоциты)	CD45± (high)	1688,4±155,7	1742±142,8
Моn (моноциты)	CD 14+ (high)	212 ±54,9	353,3 ±116,2
Гmа (гранулоциты)	СВ 14±(low)	2140 ± 399,2	2566,7 ±987,
Еос (эозинофильные лейкоциты)	CD 14+( low) + CD45+ (low)	92,5 ± 9,98	166,6 ±49,4
Т-лимфоциты	CD5+CD20-	695,7 ± 162,7	1095 ±33,5
В-1 лимфоциты (от всех В)	CD20±CD5+	38,3±9,98	150 ±7,0
В-2 лимфоциты (от всех В)	CD20±CD5-	50± 11,9	285 ± 12,3
Активированные Т-лимфоциты (от числа CD3+)	HLA -DR+	152,5 ± 36,9	83,3 ±8,8
Активированные Т-лимфоциты (маркер апоптоза)	CD3+ CD95-	206 ±20,9	625 ± 100,5
Т-лимфоциты, несущие ИL-2 рецептор (от числа CD3+)	CD25+	366 ±68,8	112,5 ± 56,2
Содержание средних/ больших лимфоцитов	-	94,3 ±13,9	20,6±13,9

несущие CD3 фенотип, достоверно не отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц.

Снижение всех клеток, несущих иммунофенотипы CD20, отвечающих за синтез антител, вероятно, способствует низкому накоплению противогерпетических антител, что может быть одной из причин персистенции вирусных антигенов.

Нами было выявлено снижение в 3 раза числа активированных Т-лимфоцитов, несущих апоптотический маркер СВ95 среди CD3, по сравнению с нормой (206 против 625.  $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о преждевременной гибели иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-лимфоцитов, участвующих в противовирусной защите. Возможно, вирус герпеса обладает способностью индуцировать гены апоптоза Т-лимфоцитов, тем самым обеспечивая самосохранность в организме.

Выявлено достоверное снижение CD20-клеток, отвечающих за гуморальное звено иммунитета, поэтому нарушается нейтрализация вируса, происходит его накопление и персистенция в организме. Таким образом, при ГВИ присутствует недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, обусловленная уменьшением продолжительности жизни клеток, а также снижением содержания некоторых фенотипов (CD20) иммунокомпетентных клеток. Совокупность выявленных иммунологических изменений может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни.

## Выводы

1. У пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов.

2. Нарушение иммунного статуса у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы возникает чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета.

3. Выраженность иммунопатологического компонента у больных с ганглионитами головы, можно снизить путем воздействия на отдельные звенья иммунной системы, вследствие чего добиться более эффективного лечения.

4. В условиях ослабленного иммунного статуса не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса.

5. В комплекс обследования пациентов с тяжелыми формами вегетативных прозопагий необходимо включать определение иммунного статуса.

Таким образом, впервые изучен и проведен структурный (частотный) анализ состояния различных факторов противовирусной защиты и выделены наиболее значимые расстройства иммунитета с учетом клинических данных у больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии, у большинства больных выявлены иммунологические признаки вторичного иммунодефицитного состояния с нарушениями в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, гиперреактивностью и недостаточностью систем специфической и неспецифической цитотоксичности, системы интерфероногенеза. ■

*Николаева А.А., д.м.н, проф. Базарный В.В., д.м.н, проф. Журавлев В.П., Кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ, кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики ГБОУ УГМА, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Николаева Анастасия Александровна, 89122716664, e-mail-Nikolaewa@yandex.ru*

## Литература:

1. Алимбарова Л.М., Гараев М.М. Лабораторные методы диагностики герпесвирусных инфекций // Сборник «Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций», М.: 2004.
2. Архипова Е.И., Исаков В.А. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. науч. трудов). В. Новгород : Медицина, 2003. Т.2.
3. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции иммунодефицитные заболевания XXI века // Сборник «Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций», Москва, 2004.
4. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Шаков И.М. Иммуномодулятор «Гепон» в лечении герпетической и кандидозно-трихомонадной инфекции урогенитального тракта // РМЖ, 2003, №17.
5. Белова Е.Г., Кускова Т.К. Журнал «Лечащий врач» // Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов. М.: 2006. №2.
6. Величкина Н.Ю., Малышева О.А., Козлов В.А. Факторы резистентности клеток иммунной системы к инфекции вируса простого герпеса // Цитокины и воспаление. 2002, том 1, №2, с. 109.
7. Владимиров Е.В., Масюкова С.А., Фамцикловир в лечении герпетических инфекций // РМЖ 2001, том 9, №11.
8. Герасимов М.В. Значение МРГ / М.В.Герасимов, А.С. Шершевер // Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» Тезисы Всероссийской научно-практической конференции. СПб, 2008.
9. Герасимова М.М. Герпетическая ганглионейропатиями с вовлечением в процесс ЦНС, вызванная вирусом HERPES ZOSTER H. / М.М. Герасимова // Невролог, вестник 2004. №2.
10. Герасимова М.М. Герпетическая нейроинфекция / М.М. Герасимова // Невролог, журнал. 2004. №1, том 9.
11. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // Методические рекомендации. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Бошняк Р.Е., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. М.: 2007.
12. Грачев Ю.В., Климов В.А., Молодцов В.А. и др. Лицевые боли как проявление психических расстройств // Журн. неврол. психиатр, 2002. №4.
13. Данилов А.Б. Нейропатическая боль / М.: Нейромедиа. 2003.
14. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. // Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей // СПб: Политехника 2001.
15. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии // М.: Медицина 1996.
16. Ефанов О.И. Физиотерапия стоматологических заболеваний / О.И. Ефанов, Т.Ф. Дзанагова М., 1980.
17. Железничкова Г.Ф. Возбудитель инфекции и иммунная система «хозяина»: стратегии взаимоотношений. // Медлайн Экспресс. 2006, №2-3 (186).
18. Журавлев В.П. Диагностика и лечение основных нейростоматологических синдромов / В.П.Журавлев, Л.П. Мальчикова // Совершенствование медицинской помощи населению научных трудов ГУЗ СОКБ №1. Екатеринбург, 2006.
19. Журавлев В.П. Этиология, клиника и диагностика истинной невралгии V п. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21, 14.00.13 / В.П. Журавлев. УГМА, Екатеринбург. 2001.
20. Зарубаев В.В., Сунихин В.П., Слита А.С., Сироткин А.К., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток VERO // НИИ гриппа РАМН, СПб., 2002.
21. Иванова Л.В., Козлова С.Н. Иммунный ответ при дефиците цинка у детей с atopическим дерматитом, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией // Медицинская иммунология, СПб РО РААКИ. 2006, том 8, №2-3.
22. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2006.
23. Исаков В.А., Ковалевский А.М. Линимент циклоферона в стоматологии: Методические рекомендации. СПб., 2003.
24. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.; М.: ООО «Тактик-Студио», 2004.
25. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция // Рекомендации для врачей. СПб. ООО «Тактик-Студио», 2006.
26. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций // Руководство для врачей. СПб.; М.: ООО «Тактик-Студио», 2004.
27. Использование циклоферона в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний половой системы у мужчин: Методическое пособие для врачей / Под ред. проф. И.И. Долгушина, д.м.н. О.Р. Зиганшина. Челябинск, 2004.
28. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение // Медицинское информационное агентство. М. 2004.
29. Карлов В.А. Лицевая боль // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина. 2001. Т. 2.
30. Карлов В.А. Неврология лица / В.А. Карлов. М., Медицина, 1991.
31. Колосова О.А. Головная боль напряжения / О.А. Колосова // Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. Вейна А.М. М., 2001.
32. Косьякова Н.И. Комплексная иммунокорректирующая терапия герпетической инфекции // Медицинская иммунология. СПб РО РААКИ 2000, том 2, №2.
33. Кудашов Н.И., Зубков В.В., Помелова В.Г. и др. Клинико-диагностическая характеристика пневмонии у новорожденных при герпетических инфекциях // Педиатрия. 2001. №3.
34. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач. 2004. №5.
35. Леонов А.В. О роли латерализации иммунологических и психоэмоциональных сдвигов в патогенезе прозопагий / А.В. Леонов // Шестой Всероссийский съезд невропатологов, г. Иваново, 10-12 окт. 1990 г.: Тез. докл. М., 1990. Т. 2.
36. Линимент циклоферона в практической медицине. Методические рекомендации / Под ред. проф. В.А. Исакова. СПб., 2003.
37. Логинова Н.С., Логинов В.В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонового статуса и тиолдисульфидного соотношения у больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом // Terra Medica. 2004. 3.
38. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода // М.: «Триада-Х», 2002.
39. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Принципы

- иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // РМЖ 2002, том 10, №21.
40. Малиновская В.В., Деленя Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Руководство для врачей // ГНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, М., 2004.
41. Марченко Л.А., Шуршалова А.В. Стратегия лечения больных с рецидивирующим генитальным герпесом // РМЖ, 2001, №3.
42. Мокеева М.В. Герпес. Современное состояние проблемы лечения. Монография // Самара, 2006.
43. Назаров В.М. Нейростоматология / В.М. Назаров, В.Д. Трошин, А.В. Степанченко. М.: «Академия», 2008.
44. Aurelian L; Ono F; Burnett J // Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. // *Dermatol Online J*. 2003; 9(1):1
45. Barcy S., Corey L. Herpes simplex inhibits the capacity of lymphoblastoid B cell lines to stimulate CD4+ T cells. // *J Immunol*. 2001; 166(10).
46. Barcy S., Huang M.L., Corey L., Koelle D.M. Longitudinal analysis of herpes simplex virus-specific CD4+ cell clonotypes in infected tissues and blood. // *J Infect Dis*. 2005; 191(12).
47. Barlett, John G. Medical Management of HIV infection / John G. Barlett, Joel E. Gallant. MPH, 2003.
48. Basbaum A.L., Wall P.D. Chronic changes in the responses of cells in adult dorsal horn following partial deafferentation: the appearance of responding cell in a previously non-responding region. *Brain Res*, 1976.
49. Basker R.M., Main DMG. The cause and management of burning mouth condition. *Spec Care Dentist* 1991;11.
50. Bellner L., Thorn F., Nygren E., Liljeqvist JA., Karlsson A., Eriksson K // A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions. // *J Immunol*. 2005; 174(4).
51. Benedict CA; Ware CF // Evolutionarily divergent herpesviruses modulate T cell activation by targeting the herpesvirus entry mediator cosignaling pathway. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(37).
52. Bystrick M; Russ G. Immunity in latent Herpes simplex virus infection. // *Acta Virol*. 2005; 49(3).
53. Calistri A., Parolin C. Herpes simplex virus type 1 can either suppress or enhance human immunodeficiency virus type 1 replication in CD4-positive T lymphocytes. // *J Med Virol*. 2003; 70(1).
54. Carr DJ, Al-khatib K, James CM, Silverman R. Interferon-beta suppresses herpes simplex virus type 1 replication in trigeminal ganglion cells through an RNase L-dependent pathway. *J Neuroimmunol* 2003 Aug; 141 (1-2).
55. Carr DJ; Tomanek L // Herpes simplex virus and the chemokines that mediate the inflammation // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 303.
56. Cavill, I. Diagnostic methods / L. Cavill // *Clin Haematol*. 1982. V.11, №2.
57. Clinical utility of comparison with serum ferritin in several population / A.E. Mast, M.A. Blinder, A.M. Gronowski, et al. // *Clin Chem*. 1998. V.44.
58. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution / Z.I. Hagay, G. Biran et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996. V: 174.
59. Conrad, M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation / M.E. Conrad // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders Company. 1998. V.35.
60. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B. et al. The antiviral response to gamma interferon. // *J of Virology*. 2002, Vol. 76, 18.