

НЕЙРОСЕНСОМОТОРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ РЕФЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭРИТЕМОЙ: ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ

Е. Сорокина¹, доктор медицинских наук,
Н. Ахматова¹, доктор медицинских наук,
Э. Ахматова¹,
С. Масгутова^{1, 2}, кандидат медицинских наук,
С. Масюкова³, доктор медицинских наук,
Е. Чалая³

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

²Институт изучения нейросенсомоторной интеграции рефлексов доктора С. Масгутовой, Мелроуз, Флорида, США

³Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей

E-mail: sorokina-cathrine@rambler.ru

Изучены особенности функционирования врожденного и адаптивного звеньев иммунитета у больных герпес-ассоциированной многоформной эритемой и оценена эффективность терапии с помощью программы нейросенсомоторной интеграции паттернов рефлексов.

Ключевые слова: неврология, аллергология и иммунология, нейросенсомоторная интеграция паттернов рефлексов, герпес-ассоциированная многоформная эритема, Toll-подобные рецепторы, цитокины, лимфоциты.

Герпес-ассоциированная многоформная эритема (ГАМЭ) наблюдается у 50–93% больных многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ) [1, 2]. Рецидивы ГАМЭ, как правило, сопровождаются реактивацией вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов; в очагах выявляют фрагменты ДНК ВПГ (прежде всего ген вирусной полимеразы – *Pol*), который локализуется в базальных кератиноцитах и нижнем слое шиповатых клеток, что подтверждает взаимосвязь ВПГ и МЭЭ [3]. Авторы некоторых исследований в качестве этиологических факторов указывают вирус варицелла зостер, а также инфекции – цитомегаловирусную и вызванную вирусом Эпштейна–Барр [4–7]. Развитие ГАМЭ происходит у больных на фоне нарушений иммунного ответа. Неполная фрагментация вирусной ДНК, увеличение числа циркулирующих CD34⁺-клеток и (или) усиление иммунного ответа на *Pol protein* (ген вирусной полимеразы) могут объяснить, почему лишь у немногих больных рецидивирующим герпесом развивается МЭЭ [3].

Выбор метода терапии МЭЭ также определяется триггерным фактором. Триггерная роль ВПГ дает основание для назначения больным ациклических нуклеозидов [1–3, 8]. Однако в литературе встречаются данные о недостаточной эффективности монотерапии ГАМЭ ациклическими нуклеозидами [8]. В роли провоцирующих или триггерных факторов для развития рецидивов простого герпеса, предшествующих формированию ГАМЭ, нередко выступает психоэмоцио-

нальный стресс. Отсюда представляются важными изучение взаимосвязи иммунной и нервной систем организма, а также поиск новых комбинированных методов адекватной терапии ГАМЭ с учетом особенностей функционирования звеньев врожденного и адаптивного иммунитета.

В работе использована терапевтическая программа «Нейросенсомоторная интеграция паттернов рефлексов» (Neuro-sensory-motor Reflex Integration – NRI), включающая диагностическую часть и терапевтические процедуры [9]. Основной задачей диагностики является оценка степени зрелости и интеграции двигательных схем динамических и постуральных рефлексов, что позволяет выявить дефекты развития в двигательной сфере, возникающие в результате слабого или неправильного формирования рефлексов. Диагностика включает тестирование схем различных рефлексов: асимметрического тонического, подтягивания рук, перекрестного сгибания и разгибания ног, спинальных – Галанта и Переза, Моро, хватательного Робинсона и ряда других (всего 34 рефлекса). Основной задачей терапевтических процедур программы является нейросенсомоторная коррекция дефектов схем рефлексов (NRI), которые открывают возможности использования естественных, генетически закодированных ресурсов организма – таких как программы саморегуляции, стрессоустойчивости и регуляции иммунной системы.

Идея проведения «репаттернинга» опирается на концепцию стимуляции «защитных» функций нижних отделов мозга, расширения связей между нейронами, роста нервной сети и ее миелинизации, «проторение нервных путей» (И.М. Сеченов, 1866). Репаттернинг представляет собой комплекс упражнений по коррекции моторных паттернов определенных рефлексов, с помощью которых можно усилить уже существующие нейронные связи в мозге или построить новые.

В рамках проводимой терапевтической практики использовались индивидуализированные программы, созданные доктором С. Масгутовой: «Нейро-структуральная интеграция рефлексов» (2003), «Тактильная терапия» (2003), «Репаттернинг схем рефлексов» (2002), «Интеграция схем зрительных и слуховых рефлексов» (2005) и ряд других (всего 8 программ).

Пациенты проходили терапевтическую программу общеоздоровительного курса в течение 14 дней на базе Института развития моторики и интеграции рефлексов доктора С. Масгутовой в Варшаве (Польша) – по 6–7 ч ежедневно в рамках активной структурально-двигательной терапии и процедур направленной релаксации. Программы С. Масгутовой используются последние 7–9 лет в практике зарубежных специалистов в области сенсорно-моторной интеграции в более чем 40 странах (США, Канада, Австралия, Германия, Швеция, Франция, Бельгия и др.) и оцениваются как высокоэффективные для развития и улучшения общего состояния организма, в том числе защитных механизмов иммунной и других систем.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционирования врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, особенностей кооперации клеток в иммунном ответе у больных ГАМЭ и оценка эффективности комбинированной терапии с применением терапевтической программы NRI.

Под нашим наблюдением находился 21 больной ГАМЭ в возрасте от 25 до 40 лет. Уровень цитокинов в сыворотке/плазме и крови больных определяли на проточном цитометре Cytomix FC-500 (Beckman Culter, США) с помощью тест-системы FlowCytomix Th1/Th2 11 plex (Bender MedSystems,

Австрия), субпопуляционную структуру лимфоцитов и TLRs – с помощью моноклональных антител согласно инструкции производителя (Biolegend, США). Указанные исследования были выполнены у 15 здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте 18–48 лет.

Больные в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы, сравнимые по полу, возрасту и тяжести течения заболевания. В основной группе (11 больных) лечение проводилось в рамках программы NRI на базе Международного института развития моторики и интеграции рефлексов (Варшава, Польша). Контролем иммуномодулирующего действия программы NRI явилась группа сравнения – 10 больных ГАМЭ, получивших традиционное (стандартное) лечение. Результаты оценивали в течение 1 года наблюдения. Терапию NRI назначали сразу после проведения базисной терапии или через 1–2 нед после ее окончания.

Базисное лечение включало этиотропную терапию в виде противовирусных химиотерапевтических средств – ациклических нуклеозидов (ацикловир, зовиракс, виролекс, валацикловир, фамцикловир). Этиотропную терапию назначали, как правило, с учетом клинических и лабораторных признаков активации вирусных инфекций. Ацикловир по схеме эпизодического лечения был назначен 1 пациенту с простым рецидивирующим герпесом с локализацией в области губ и языка в дозе 200 мг 5 раз в сутки в период рецидива с последующим профилактическим курсом в дозе 800 мг/сут в течение 2–6 мес. Пенцикловир (Фамвир) назначили 1 больной рецидивирующим генитальным герпесом по схеме супрессивной (профилактической) терапии в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. Валацикловир (Валтрекс) назначили 9 больным в суточной дозе 1000 мг длительно по схеме профилактической (супрессивной) терапии при выявленной реактивации вирусной ВЭБ-инфекции и сочетанной инфекции ВЭБ-ВГЧ 6-го типа.

При оценке кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте средние значения показателей спонтанного НСТ-теста были ниже нормы (содержание формазанпозитивных нейтрофилов составило $5,0 \pm 0,4\%$). Также был нарушен индекс активации нейтрофилов латексом (ИАЛ), представляющий собой отношение показателей индуцированного НСТ-теста к спонтанному его варианту; его среднее значение составило $2,1 \pm 0,2$ усл. ед.

При изучении TLRs у больных ГАМЭ выявлен исходно высокий уровень экспрессии TLR3 и TLR9, превышающий значения у здоровых соответственно в 2 и 2,3 раза (табл. 1). Установлено, что TLR3 распознает двухцепочечную РНК и молекулярные структуры вирусов, но не проводит сигнал от одноцепочечной РНК или двухцепочечной ДНК. TLR9 участвует в распознавании ДНК-содержащих вирусов. TLR9, связываясь с последовательностями нуклеиновых кислот бактерий или ДНК вирусов, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и интерферона (ИФН) 1-го типа, играющих важную роль в иммунологической защите. Длительная вирусная репликация у обследованных может способствовать увеличению количества клеток с экспрессией TLR3 и TLR9. Повышение их экспрессии также может свидетельствовать о включении внутриклеточных рецепторных механизмов. Все это подтверждает наличие у больных вирусных инфекций, так как вирусы являются лигандами, связывающими TLR3 и TLR9. Кроме того, у больных отмечалась повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 соответственно в 4 и 5 раз. Известно, что TLR2 играют ключевую роль в реагировании на продукты грамположительных бактерий, микобактерий, дрожжей.

Широкий спектр распознаваемых паттернов TLR2 (пептидогликанов, липопротеидов и липотейхоевых кислот клеточной стенки) связан с возможностью образования данными рецепторами гетеродимеров с другими TLR. TLR2 образуют димеры с TLR6 и участвуют в распознавании пептидогликанов и диацелированных липопептидов грамположительных бактерий и микоплазм [10]. Повышение экспрессии TLR2 и TLR4 может свидетельствовать о наличии у больных широкого спектра распознаваемых данными рецепторами паттернов (пептидогликаны, липопротеиды и липотейхоевые кислоты клеточной стенки).

В целом по группе отмечалось снижение относительных значений цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов до 22,2%, повышение содержания CD16⁺ до 19,6% и снижение CD95⁺ до 34,6%. В периферической крови больных на лимфоцитах отмечался очень низкий (2,4%) уровень активационных молекул CD25⁺, являющихся рецептором к интерлейкину (ИЛ)-2. Снижение в содержании субпопуляции CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов может указывать на нарушения в процессах распознавания антигенов при участии HLA-молекул I класса и цитолитического потенциала лимфоцитов. Повышение содержания CD16/32 натуральных киллеров возможно как компенсаторный ответ на вирусную нагрузку и (или) реактивацию вируса. В группе больных наблюдалось нарушение образования высокоаффинного рецептора ИЛ2 за счет снижения CD25-α-цепи низкоаффинного ИЛ2-рецептора и нарушения процесса ассоциации с β-цепью (CD122) и (или) γ-цепью (CD132). Снижение CD95⁺ может способствовать нарушению индукции апоптоза, что играет определенную роль в дальнейшем развитии вирусной инфекции в пораженных вирусом клетках и, возможно, формировании персистенции.

Исходно в сыворотке крови больных наблюдалось снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ2 (9,1±0,2%) и ИФНγ (18,4±1,1%), что может свидетельствовать о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток на фоне повышения содержания провоспалительного цитокина ИЛ10 (51,8±14,6%) по сравнению с таковым у здоровых (табл. 2). Показатели нормализовались после проведения нейросенсомоторной интеграции рефлексов, однако уровень ИЛ10 оставался повышенным (видимо, как контролирующей механизм гиперактивации иммунной системы).

При определении содержания цитокинов в культуре мононуклеарных лейкоцитов при культивировании в присутствии фитогемагглютина — ФГА (стимулированная продукция) и без добавления ФГА (спонтанная продукция) у больных ГАМЭ исходно выявлена спонтанная продукция ИЛ10, превышающая нормальные значения в 2 раза, и сниженная продукция ИЛ8 в сочетании с повышением индуцированной экс-

прессии ИЛ5 (в 9 раз), ИЛ12 (в 4 раза), ИЛ2 (в 2,3 раза) и ИЛ4 (в 2 раза). Также у больных отмечено снижение индуцированной продукции ИФНγ (до 294,2±47,7 пкг/мл); табл. 3.

При этом индукция цитокинов ФГА вызывает у больных усиление продукции ИЛ5 лимфоцитами в 30 раз (с 9,2±0,5 до 267,8±55,2 пкг/мл), в то время как у здоровых индуцированная продукция превышает спонтанную только в 3,3 раза (с 9,2±0,5 до 33,5±1,2 пкг/мл). Также индукция ФГА вызывает у больных усиление продукции ИЛ12 лимфоцитами в 800 раз (с 8,3±1,4 до 6559,3±1798,2 пкг/мл), в то время как у здоровых — в 200 раз (с 6,7±0,1 до 1459,0±190,0 пкг/мл). Это может свидетельствовать о гиперактивации клеток у больных при наличии стимулирующего агента, а недостаточность в системе ИФНγ может быть объяснена пониженным у больных уровнем индуцированной продукции.

Таким образом, при изучении сывороточных цитокинов у больных ГАМЭ отмечено достоверное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ2 и ИФНγ в сыворотке крови на фоне повышенного в 3 раза уровня ИЛ10. ИЛ2 продуцируется в основном CD4⁺ Т-хелперами. У больных отмечали снижение относительного содержания Т-хелперов, сывороточного уровня ИЛ2 и рецепторов к ИЛ2 — лимфоцитов CD25⁺. С учетом биологических эффектов ИЛ2 можно предположить, что у больных нарушена пролиферация Т- и NK-клеток, что ведет к снижению эффективности противовирусного ответа. Наиболее сильными активаторами NK-клеток служат ИЛ2, 12, 5, 6 и 7, а угнетающими — ИЛ1 и 3. Поэтому можно допустить, что снижение у больных спонтанной продукции ИФНγ NK-клетками связано с низким уровнем ИЛ2 в сыворотке крови. Последний факт, а также усиление индуцированной продукции ИЛ2 может указывать на сохранение внутреннего резерва синтезирующих Т-лимфоцитов.

У больных отмечено повышение уровня ИЛ10 в сыворотке крови, а также его спонтанной продукции при неизменной (по сравнению с показателем у здоровых) индуцированной продукции. Недостаточность в системе ИФНγ у больных ГАМЭ выражается в снижении его уровня в сыворотке на фоне сокращения индуцированной продукции. При нормальных значениях сывороточного уровня ИЛ5 и ИЛ12 у больных на фоне индукции ФГА отмечали повышенные продукции ИЛ5 и ИЛ12 (соответственно до 267,8±55,2 и 6559,3±1798,2 пкг/мл), что может указывать на сохраненные резервы иммунокомпетентных клеток для индукции переключения В-лимфоцитов на синтез IgA и активацию антигенпрезентирующих клеток.

Анализ анамнестических данных показал, что течение ГАМЭ, несмотря на проводимую ранее этиологическую и патогенетическую терапию, отличалось торпидным характером.

Таблица 1

Влияние терапии NRI на экспрессию TLRs мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (МЛПК) у больных ГАМЭ

Группа обследованных	Число больных	Количество клеток с экспрессией, %					
		TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR7	TLR8
Больные ГАМЭ до лечения	10	17,1±4,5*	23,4±5,8	34,2±6,7*	28,1±8,7*	49,9±8,1	52,4±4,9
Основная (метод NRI)	11	26,8±6,1*	26±5,2*	41,4±3,1*	42,3±3,6*	52,4±6,2*	68,2±3,7
Контроль (базисная терапия)	10	7,6±2,1*	12,3±1,5*	21,5±6,1*	29,3±6,7	н.о.	н.о.
Здоровые (норма)	15	4,8±0,6	4,2±0,3	15,4±3,4	11,2±1,3	н.о.	н.о.

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: * – p<0,05; н.о. – не исследовали.

Роль триггерного фактора у всех больных играла реактивация вирусной инфекции, сопровождающаяся нарушениями в системе врожденного иммунитета и длительным хроническим стрессом, предшествующим первичной манифестации и (или) рецидивам ГАМЭ. Все это явилось основанием для включения в комплексную терапию больных методики нейросенсорной интеграции рефлексов с целью коррекции иммунологических нарушений и редуцирования психоэмоционального стресса с последующим устранением триггерного фактора.

Наблюдения больных ГАМЭ в течение 12 мес после комбинированной терапии с применением методики NRI показали снижение частоты рецидивов ГАМЭ в 2,7 раза и уменьшение клинической выраженности симптомов (с $10,68 \pm 3,25$ до $7,22 \pm 1,21$ балла) во время рецидива, в то время как базисная терапия способствовала снижению частоты рецидивов в 1,5 раза. В результате терапии NRI наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных признаков активации ВПГ-инфекции, что нашло отражение в снижении частоты рецидивов простого герпеса (в 3,5 раза) и лабораторных признаков активности вирусов (в 2–3,5 раза).

При изучении динамики показателей иммунного статуса у больных ГАМЭ в результате терапии NRI выявлены нормализация показателей спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) по содержанию формазан-позитивных нейтрофилов; последовательное достоверное повышение популяций лимфоцитов $CD4^+$ до 42,1%, $CD8^+$ – до 27%, $CD25^+$ – до 3,7% на фоне снижения $CD16^+$

до нормальных значений (18,1%). В результате терапии NRI отмечалось усиление экспрессии TLR2, 3 и 9 (соответственно до 26,8; 41,4 и 42,3%). NRI способствовала повышению исходно пониженного уровня ИЛ2 в сыворотке крови и ИФН γ до нормальных значений. Основными продуцентами ИЛ2 являются $CD4^+$ Т-лимфоциты. ИЛ2 вызывает 2 основных физиологических эффекта – индуцирует антигензависимую пролиферацию всех разновидностей Т-клеток и способствует дифференцировке некоторых функциональных субпопуляций лимфоцитов (цитотоксических лимфоцитов, регуляторных Т-клеток).

Основные биологические эффекты от сигнала ИЛ2 – стимуляция пролиферации Т- и NK-клеток. Как известно, иммунная защита против вирусов формируется при участии многих механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и реализуется с помощью 4 основных факторов – ИФН 1-го

Таблица 2
Влияние терапии NRI на уровень цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови у больных ГАМЭ ($M \pm m$)

Цитокины	Здоровые (норма)	Больные ГАМЭ		
		до лечения (n=21)	NRI (n=11)	базисная терапия (n=10)
ИЛ1 β	10,1 \pm 4,7	9,8 \pm 0,4	12 \pm 1,5	10,1 \pm 3,4
ИЛ2	18,3 \pm 6,5	9,1 \pm 0,2* \downarrow	14,9 \pm 3,2*	11,6 \pm 1,7**
ИЛ4	9,2 \pm 0,1	10,3 \pm 1,2	12,4 \pm 1,6	9,7 \pm 1,7
ИЛ5	11,4 \pm 0,1	9,4 \pm 0,3*	11,3 \pm 2,1	12,5 \pm 0,9**
ИЛ8	9,8 \pm 1,2	10,9 \pm 0,5	14,3 \pm 1,8	н.о.
ИЛ10	20,2 \pm 6,8	51,8 \pm 14,6* \uparrow	71,6 \pm 23,3* \uparrow	36,2 \pm 11,8
ИЛ12	6,3 \pm 0,2	7,8 \pm 0,9	10,3 \pm 1,3	5,0 \pm 1,9** \downarrow
ИФН γ	23,6 \pm 5,9	18,4 \pm 1,1* \downarrow	32,1 \pm 8,6* \uparrow	21,4 \pm 4,2**
ФНО β	8,8 \pm 0,2	10,2 \pm 1	11,7 \pm 0,8	н.о.
ФНО α	8,5 \pm 0,1	9,5 \pm 0,2	10,2 \pm 0,6* \uparrow	н.о.

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – $p < 0,05$ – по сравнению с контролем (здоровые); ** – между группами.

Таблица 3
Продукция цитокинов МЛПК у больных ГАМЭ в результате терапии NRI (пкг/мл; $M \pm m$)

Цитокины	Продукция цитокинов					
	здоровые	спонтанная		здоровые	индуцированная ФГА	
		больные ГАМЭ			больные ГАМЭ	
		до лечения	после NRI		до лечения	после NRI
ИЛ2	8,6 \pm 1,1	9,2 \pm 0,3	9,1 \pm 0,2	888,5 \pm 32,3	1983,4 \pm 455,1*	2593,0 \pm 521,7*
ИЛ4	7,3 \pm 0,1	8,4 \pm 0,4	8,3 \pm 0,3	72,1 \pm 3,6	133,6 \pm 15,2*	104,9 \pm 10,6*
ФНО α	9,4 \pm 0,6	9,3 \pm 0,2	10,8 \pm 0,5	1099,0 \pm 132,2	3073,9 \pm 1057*	2794,6 \pm 546,8*
ФНО β	9,2 \pm 0,2	11,5 \pm 1,3	12,6 \pm 0,8	148,2 \pm 3,8	162,6 \pm 67,9	134,3 \pm 9,8
ИЛ8	19,9 \pm 2,3	10,9 \pm 0,3	16,9 \pm 2,6	2860,9 \pm 163,8	2005,0 \pm 545,0	2254,0 \pm 316,8
ИФН γ	17,8 \pm 0,2	18,9 \pm 0,2	19,4 \pm 0,7	413,3 \pm 40,8	294,2 \pm 47,7	452,7 \pm 30,8**
ИЛ1 β	8,0 \pm 0,1	9,4 \pm 0,6	10,7 \pm 0,4	110,2 \pm 1,1	130,3 \pm 33,1	96,7 \pm 11,5
ИЛ5	8,2 \pm 0,1	9,2 \pm 0,5	9,1 \pm 0,4	33,5 \pm 1,2	267,8 \pm 55,2*	106,7 \pm 26,4* **
ИЛ10	137,4 \pm 19,2	283,9 \pm 77,1*	546,2 \pm 176,1* **	9025,3 \pm 778,1	9144,2 \pm 1652,4	10902,0 \pm 805,7
ИЛ12	6,7 \pm 0,1	8,3 \pm 1,4	9,2 \pm 1,4	1459,0 \pm 190,0	6559,3 \pm 1798,2*	7783,6 \pm 1765,4*

типа, естественных и цитотоксических киллеров и нейтрализующих антител. Поэтому тенденция к повышению уровня ИЛ2 в ходе иммунотерапии способствует усилению противовирусной защиты и тем самым – устранению пускового фактора в развитии эритемы у обследованных.

ИФН γ , так называемый иммунный интерферон, продуцируется иммунными Т-лимфоцитами (субпопуляции Th1, CD8⁺, цитотоксические лимфоциты и NK-клетки). ИФН γ , являясь самым сильным активатором макрофагов, активирует также NK-клетки, индуцирует экспрессию на клетках белков МНСI и МНСII, тем самым способствуя представлению антигенов (в том числе и вирусных) для Т-лимфоцитов, что приводит к формированию противовирусного иммунного ответа; ИФН γ , продуцируемый CD8⁺-цитотоксическими Т-лимфоцитами, вносит свой вклад в противовирусное действие этих клеток.

Терапия NRI способствовала повышению индуцированной продукции ИФН γ до нормальных значений (452,7 пкг/мл), а также снизила исходно повышенные уровни индуцированной продукции ИЛ4 и ИЛ5. Терапия способствовала повышению спонтанной и индуцированной продукции ИЛ8, нормализуя эти показатели. ИЛ8 синтезируется множеством типов иммунокомпетентных клеток, в том числе моноцитами, макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия; биологическим эффектом является привлечение полиморфноядерных гранулоцитов и моноцитов.

Главная мишень и основные клетки, экспрессирующие ИЛ8, – это нейтрофилы. Главная функция ИЛ8 состоит в обеспечении экстравазации нейтрофилов и их направленной миграции в очаг воспаления. При этом источником ИЛ8 выступают как макрофаги воспалительного очага, так и эндотелиальные клетки сосудов в зоне воспаления. ИЛ8 связан с поверхностью эндотелиальной клетки через гликозаминогликаны. Важным их эффектом является ангиогенное действие, выраженное в очаге воспаления и способствующее заживлению ран. В ходе обследования исходно у больных выявлено снижение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ8 лейкоцитами, что может косвенно указывать на снижение репаративной способности кожи и слизистых оболочек у этих пациентов.

Исходно у больных ГАМЭ наблюдали повышенный в 9 раз уровень индуцированной продукции ИЛ5; последней продуцируется субпопуляцией иммунных CD4⁺ Т-лимфоцитов и тучными клетками и способствует дифференцировке и активации эозинофилов. ИЛ5 описан как дифференцировочный фактор В-лимфоцитов. Главный источник этих цитокинов ИЛ5 – Th2-клетки. Его секретируют также тучные клетки и эозинофилы. Основные мишени ИЛ5 – эозинофилы и активированные В-клетки (активация способствует повышению числа высокоаффинных рецепторов на клетках). ИЛ5 усиливает экспрессию рецепторов для ИЛ2 и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Не влияя на переключение изотипов, этот цитокин повышает число продуцентов IgM, а также, действуя на посттранскрипционном уровне, усиливает выработку IgA. Тем самым ИЛ5 способствует защите слизистых оболочек, в которых IgA составляет основной изотип антител.

Однако основное проявление биологического действия ИЛ5 – это его влияние на эозинофилы: он служит фактором выживаемости, роста, дифференцировки и хемотаксиса этих клеток. Выделяемый тучными и Th2-клетками в очаге аллергической реакции, ИЛ5 представляет собой главный фактор, ответственный за развитие отложенной фазы аллергической

реакции немедленного типа, центральным событием которой является миграция в очаг поражения эозинофилов и некоторых других форм лейкоцитов.

Таким образом, ИЛ5 является цитокином с относительно узким спектром биологической активности, влияя на эозинофилы и В-клетки, продвинутое по пути дифференцировки в плазматические клетки. У обследованных больных ГАМЭ, с одной стороны, повышение уровня ИЛ5 может оказывать положительное влияние (с учетом высокой частоты выявления герпесвирусных инфекций), способствуя росту защиты слизистых оболочек посредством повышения уровня IgA. С другой стороны, существенное увеличение уровня ИЛ5 может способствовать формированию аллергической реакции. С учетом того, что ГАМЭ служит проявлением реакций гиперчувствительности, снижение индуцированной продукции ИЛ5 в ходе терапии благоприятно сказывается на эффективности лечения.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что использование терапевтической программы NRI позволяет корректировать нарушенные механизмы иммунной системы и активировать механизмы врожденного иммунитета у больных ГАМЭ, что способствует снижению тяжести и продолжительности рецидивов простого герпеса, воздействуя на триггерный фактор и оказывая положительное влияние на патогенез ГАМЭ.

Литература

1. Иванов О.Л., Халдин А.А., Самгин М.А. и др. Рациональный выбор терапии простого герпеса. Учебное пособие / М., 2002; 20 с.
2. Самгин М.А., Халдин А.А., Халдина М.В. Терапевтические возможности валтрекса (валацикловира) при простом герпесе и герпесассоциированной многоформной эритеме (обобщение пятилетнего опыта) // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003; 4: 52–4.
3. Wolff K., Lowell A. Goldsmith et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine / 2008, p. 344.
4. Lam J., Ulloa-Gutiérrez R. Erythema multiforme associated with varicella // An. Pediatr. (Barc). – 2008; 69 (3): 281–2.
5. Nakai H., Sugata K. et al. A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection // Pediatr. Dermatol. – 2011; 28 (1): 23–5.
6. Vestergård Grejsen D., Henningsen E. Recurrent erythema multiforme triggered by herpes simplex virus // Ugeskr. Laeger. – 2012; 174 (23): 1611–2.
7. Rafailidis P. et al. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients // J. Clin. Virol. – 2010; 49 (3): 151–7.
8. Lerner A. et al. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome // Drugs Today. – 2002; 38 (8): 549–61.
9. Masgutova S., Akhmatova N. Integration of Dynamic and Postural reflexes into Whole Body Movement System. MINK, Warsaw, 2005; 207 p.
10. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный / М.: Практическая медицина, 2008; 255 с.

NEUROSENSIMOTOR REFLEX INTEGRATION IN PATIENTS WITH HERPES-ASSOCIATED ERYTHEMA MULTIFORME: IMPACT ON IMMUNITY

E. Sorokina¹, MD; N. Akhmatova¹, MD; E. Akhmatova¹; S. Masgutova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; S. Masyukova³, MD; E. Chalaya³

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

²S. Masgutova Neurosensomotor Reflex Integration Institute, Melrose, Florida, USA

³Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

The investigators studied the specific features of the function of innate and adaptive immunities in patients with herpes-associated erythema multiforme and evaluated the efficiency of therapy using the neurosensomotor reflex pattern integration program.

Key words: neurology, allergology, and immunology; neurosensomotor reflex pattern integration; herpes-associated erythema multiforme; Toll-like receptors; cytokines; lymphocytes.