

УДК 612.017.1:578.76:616.89

## ПСИХОНЕЙРОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛАТЕНТНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Ветлугина Т.П., <sup>2</sup>Арсененко Л.Д., <sup>1</sup>Никитина В.Б., <sup>1</sup>Семке В.Я.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, Россия (634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4), redo@mail.tomsknet.ru

<sup>2</sup>Филиал Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и другими инфекционными заболеваниями при МУЗ «Городская инфекционная больница», Прокопьевск, Россия (653045, г. Прокопьевск, ул. Подольская, 14), infboln-prk@mail.ru

---

При первичной диагностике у 186 человек хронической латентной герпетической инфекции (ХЛГИ), протекающей без специфических клинических проявлений, в 91,3% случаев выявлены донозологические психоадаптационные-психодезадаптационные состояния (ПАС–ПДАС), снижение показателей клеточного, активация гуморального иммунитета. При катamnестическом наблюдении у лиц с ХЛГИ, не принимавших противогерпетической терапии, в 59% случаев сформировалась хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция с клиническими проявлениями различной локализации на фоне выраженного Т-клеточного иммунодефицита и активации факторов гуморального иммунитета с аутоиммунным компонентом; у 43,5% обследованных ПАС–ПДАС трансформировались в нозологические формы непсихотических психических расстройств. Показана необходимость проведения диагностических вирусологических исследований в группах риска (медицинские работники, контактирующие с больными герпетической инфекцией) с последующей терапией с целью предупреждения затяжного течения соматической и психической патологии.

---

Ключевые слова: иммунитет, хроническая герпетическая инфекция, непсихотические психические расстройства.

## PSYCHONEUROIMMUNE DISTURBANCES IN CHRONIC LATENT HERPETIC INFECTION

<sup>1</sup>Vetlugina T.P., <sup>2</sup>Arsenenko L.D., <sup>1</sup>Nikitina V.B., <sup>1</sup>Semke V.Ya.

<sup>1</sup>Federal State Budget Institution «Mental Health Research Institute» of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia (634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4) redo@mail.tomsknet.ru

<sup>2</sup>Affiliation of Kemerovo Regional Center on prevention and control of AIDS and other infectious diseases at MIH «City Infectious Hospital», Prokopievsk, Russia (653045, Prokopievsk, Podolskaya Street, 14) infboln-prk@mail.ru

---

During the initial diagnostics of chronic latent herpetic infection (ChLHI) running without any specific clinical presentations among 186 people, in 91,3% of cases the prenosological psychoadaptive-psychodisadaptive states (PAS-PDAS), the decrease of cellular immunity and activation of humoral immunity have been revealed. During the follow-up of patients with ChLHI, who have not undergone the course of antiherpetic therapy, in 59% of cases chronic recurrent herpetic infection with clinical presentations of different localization, together with T-cell immunodeficiency and activation of humoral immunity factors with autoimmune component have been developed; among 43,5% of patients PAS-PDAS have changed into nosological nonpsychotic mental disorders. We have demonstrated the necessity to carry out the diagnostic virus investigations in risk groups (medical staff directly contacting with patients with herpetic infection) followed by subsequent therapy in order to prevent prolonged clinical course of somatic and mental pathology.

---

Key words: immunity, chronic herpetic infection, non-psychotic mental disorders.

Изучение психических нарушений при соматических заболеваниях имеет большое значение не только для психиатров, но и для врачей других специальностей, поскольку сочетание у одного пациента психической и соматической патологии – частое явление в медицинской практике [8]. По данным В.Ф. Лебедевой и др. [4], 18–20% пациентов общесоматической сети нуждаются в консультации или лечении у психиатра. Особое место

среди соматических заболеваний занимает хроническая герпетическая инфекция (ХГИ), что обусловлено повсеместным распространением на земле вирусов семейства Herpesviridae, пожизненной персистенцией их в организме хозяина и многообразием клинических форм [2; 10]. Хроническую герпетическую инфекцию относят к нейроинфекциям, и нарушение нейроиммунорегуляции при ХГИ приводит к сочетанной соматической и психической патологии [1; 7].

Особенности психонейроиммунотуляции при хронической герпетической инфекции, коморбидной с пограничными психическими расстройствами, требуют дальнейшего изучения и уточнения с целью последующей разработки дифференцированных комплексных реабилитационных программ для пациентов с сочетанной патологией соматической и психической сфер.

**Целью исследования** явилось изучение психонейроиммунологических аспектов у пациентов с хронической латентной герпетической инфекцией.

### **Материалы и методы исследования**

В группу исследования включены 186 человек, у которых герпетическая инфекция протекала в латентной форме, без клинических проявлений вирусной инфекции при хронической персистенции вирусов простого герпеса (ВПГ) I и II типов на фоне высоких диагностических титров специфических антител (хроническая латентная герпетическая инфекция – ХЛГИ); клиническая верификация заболевания проводилась в соответствии с МКБ-10 (B00.9). Исследования проведены на базе отделения иммунодефицитных состояний филиала Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом при МУЗ «Городская инфекционная больница» г. Прокопьевска (главный врач – заслуженный врач РФ А.В. Уфимцев) и лаборатории клинической психонейроиммунологии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. Лица с ХЛГИ активно выявлялись с их согласия путем определения ВПГ I и II типов и антител к ним среди медицинских работников, контактирующих с больными герпетической инфекцией. Основу группы составили лица в возрасте 20–50 лет (74,0%).

Все обследованные имели признаки нарушения психического здоровья от психозадаптационных состояний до нозологически выраженных непсихотических психических расстройств. С помощью теста «Нервно-психическая адаптация» выявлялись лица с «непатологической психической дезадаптацией» – психоадаптационные состояния (ПАС) и с «патологической психической дезадаптацией» – психозадаптационные состояния (ПДАС), характеризующиеся снижением адаптивных возможностей индивида, наличием признаков психического истощения. Диагностическая оценка и клиническая

квалификация непсихотических психических расстройств (НПР) осуществлялась по критериям МКБ-10.

Для оценки иммунного статуса применяли комплекс иммунологических методик с определением фенотипов иммунокомпетентных клеток (кластеров дифференцировки CD), концентрации сывороточных иммуноглобулинов М, G, А; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности лейкоцитов (фагоцитарный индекс – ФИ), активности комплемента (СН50). Вирусологические исследования при диагностике ХГИ проводили методами иммуноферментного анализа (ИФА), флюоресцирующих антител (МФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР). Контролем при иммунологическом исследовании служили данные иммунного статуса практически здоровых людей.

При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

### Результаты исследования и их обсуждение

При первичном вирусологическом и психопатологическом обследовании лиц с латентным течением инфекции без ее клинических проявлений в 91,3% случаев диагностированы донологические психоадаптационное-психодезадаптационные состояния – ПАС–ПДАС, нозологически очерченные формы НПР диагностированы в 8,7% случаев, в основном – невротические расстройства (расстройства адаптации – F43.2). Все обследованные считались практически здоровыми людьми и не принимали противогерпетической терапии.

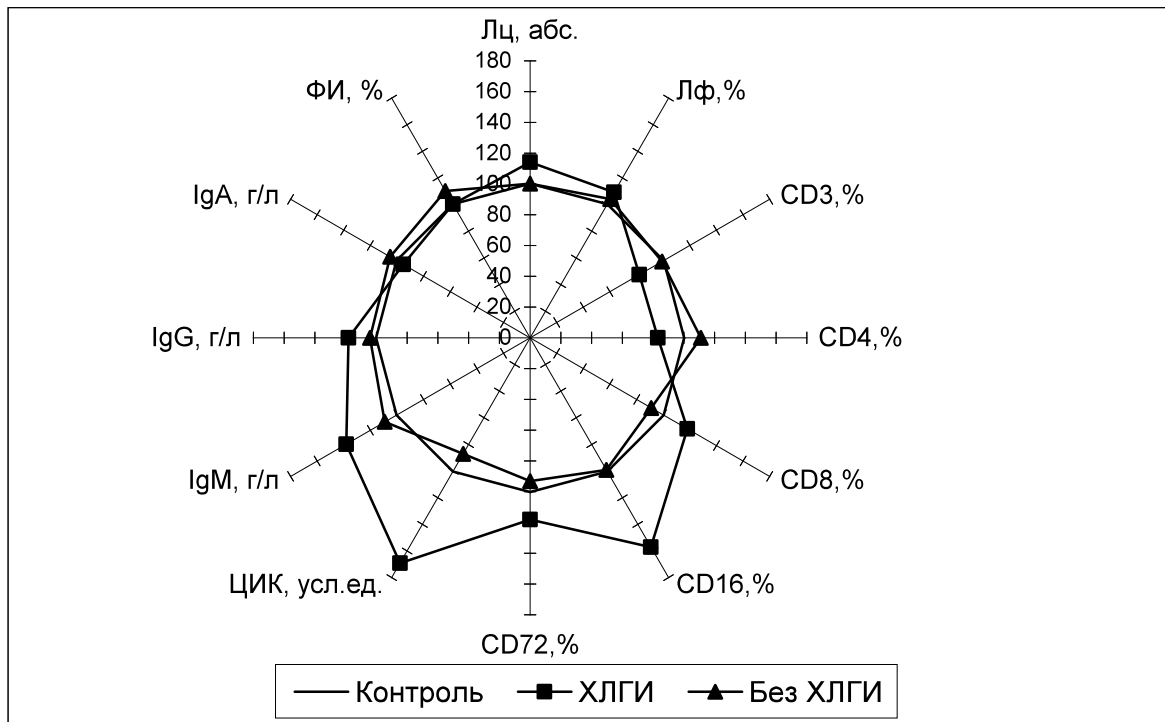
**Таблица 1 – Иммунологическая характеристика лиц с хронической латентной герпетической инфекцией с психической дезадаптацией (ХЛГИ, 1 точка) и непсихотическими психическими расстройствами (ХЛГИ, 2 точка) (M±m)**

Параметры иммунитета	Группы обследования			Р между группами
	Контроль n=100	ХЛГИ 1 точка n=186	ХЛГИ 2 точка n=72	
Лейкоциты (абс)	6,2±1,1	7,1±0,3	6,6±0,2	
Лимфоциты (%)	33,0±2,3	35,9±0,8	38,7±1,3*	
Лимфоциты (абс)	2,7±0,15	2,4±0,11	2,8±0,07	<0,001
CD3 <sup>+</sup> (%)	50,5±4,6	41,4±0,8	35,3±2,3**	<0,05
CD4 <sup>+</sup> (%)	35,0±3,2	29,1±1,6	27,2±1,8*	
CD8 <sup>+</sup> (%)	24,0±3,5	28,2±0,6**	20,9±1,2	<0,001
CD4/CD8	1,5±0,04	1,3±0,03***	1,3±0,05***	

CD16 <sup>+</sup> (%)	14,7±1,7	23,1±0,8***	29,4±1,6***	<0,001
CD72 <sup>+</sup> (%)	15,2±1,9	17,9±0,5	19,6±0,5*	<0,05
Ig A (г/л)	2,0±0,15	1,9±0,06	2,2±0,07	<0,001
IgM (г/л)	1,3±0,05	1,8±0,07***	2,3±0,08***	<0,001
IgG (г/л)	12,6±0,3	14,9±0,3***	16,8±0,7***	<0,05
СН50 (усл.ед)	46,7±2,5	54,3±1,3**	55,7±1,4**	
ФИ (%)	78,0±3,4	78,1±0,7	80,9±0,9	
ЦИК (усл.ед)	46,8±3,2	79,2±3,8***	108,4±4,7***	<0,001
Примечание – достоверность уровня различия по отношению к контрольной группе (* p<0,05; ** p <0,01; *** p<0,001)				

В таблице приведены данные иммунологического обследования лиц с латентным течением инфекции. В группе с ХЛГИ с преобладанием донозологических форм психической дезадаптации (1 точка обследования) выявлена тенденция к повышению лейкоцитов, лимфоцитов, снижению количества зрелых Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>-фенотипа, хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>-фенотипа; снижение иммунорегуляторного индекса; повышение количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>- фенотипа, натуральных киллеров CD16<sup>+</sup>, концентрации IgM, IgG, уровня СН50 и ЦИК, т.е. супрессия клеточного, активация гуморального иммунитета и комплементзависимой цитотоксичности.

Иммуномодулирующее действие вирусной персистенции наглядно продемонстрировано на рисунке 1, на котором представлены данные иммунного статуса лиц с ХЛГИ и без ХЛГИ (практически здоровые люди, оказавшиеся в проблемной ситуации) при состоянии психической дезадаптации.



**Рисунок 1. Сравнительная характеристика иммунного статуса лиц с донозологическим уровнем психической дезадаптации (ПАС–ПДАС) с ХЛГИ (n=72) и без ХЛГИ (n=103).**

При клинико-динамическом катamnестическом обследовании (длительность катamnеза 0,5–6 лет) из 186 человек в 59% случаев сформировались клинические формы хронической рецидивирующей герпетической инфекции различной локализации. Психопатологическое обследование выявило, что 76 наблюдаемых лиц с ПАС–ПДАС (40,9% от общей группы) за счет внутренних ресурсов личности, способной замещать вредные характерологические качества полезными, адаптировались к сложившейся ситуации до уровня, который с большим основанием можно было определить как психоадаптационное состояние, соответствующее не «норме», а «предпатологии» и оцениваемое как относительно стабильное образование, при котором на фоне напряжения адаптационных механизмов не было признаков психического истощения, что свидетельствовало об адаптивном характере психоэмоционального напряжения. У этих лиц не выявлены клинически развернутые формы ХГИ, а сохранялось хроническое латентное носительство ВПГ при стабильном титре специфических противогерпетических антител в сыворотке крови. Психическое состояние 38 человек (20,4%) осталось без изменения.

У 72 обследованных (38,7%) ПАС–ПДАС трансформировались в нозологические формы непсихотических психических расстройств, основу которых составили невротические расстройства F43 (расстройства адаптации – F43.2 с преобладанием пролонгированных депрессивных (F43.21) и тревожно-депрессивных (F43.22) реакций); тревожно-депрессивные

расстройства (F41); обсессивно-компульсивные расстройства (F42); у 4,8% лиц с затяжным течением НПР сформировалось органическое расстройство личности (F07). Важнейшим фактором неблагоприятной динамики психодезадаптационного состояния в нозологические формы психических расстройств являлся тяжелый стресс в связи с выявлением антител к ВПГ в крови в диагностических титрах, антигенов ВПГ в мазках, и осознание факта носительства «заразного» заболевания и возможного заражения партнеров. Непсихотические психические расстройства чаще формировались при шизоидном типе личности, на фоне гипернозогнозии и глубинных психогений (проблемы здоровья). Кроме того, формирование НПР было сопряжено с длительным течением герпетической инфекции и ее клиническими проявлениями. Сложное взаимодействие комплекса этиологических и патогенетических факторов приводит к значимым нарушениям нейроиммунного взаимодействия и утяжелению течения психической и соматической патологии.

Иммунологическое обследование в этой группе показало (табл. 1, 2-я точка) практическую однонаправленность иммунных нарушений по сравнению с первой точкой обследования, которые, однако, имели свои особенности и были более выражены. При отсутствии лечения при латентном герпесе непсихотические психические расстройства формировались на фоне иммуномодулирующего действия инфекционного агента и психоэмоционального стресса, которое приводило к выраженному Т-клеточному иммунодефициту, активации гуморального иммунитета, снижению тормозящего влияния со стороны цитотоксических  $CD8^+$  Т-лимфоцитов; активации лимфоцитозависимой цитотоксичности с  $CD16^+$ -лимфоцитами в качестве эффекторных клеток, антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) с IgA, IgM, IgG и  $CD72^+$ -лимфоцитами в качестве эффекторных клеток, комплементзависимой цитотоксичности, накоплению циркулирующих в русле крови комплексов антиген-антитело (ЦИК). Такая патология иммунной системы может способствовать формированию аутоиммунных процессов, что подтверждалось выявлением в анамнезе у 2,6% обследованных с латентным герпесом аутоиммунного синдрома вторичной иммунной недостаточности (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит) и в 3,8% случаев иммунопролиферативного синдрома (рак молочной железы и шейки матки).

Нейротропность ВПГ, способность сохраняться в латентной форме, преимущественно в невральных ганглиях, определяют его существенную роль в поражениях ЦНС, главным образом лимбической системы и височной коры [3; 9]. В свою очередь, с лимбико-диэнцефальной системой мозга связаны нейрофизиологические механизмы психоэмоционального стресса, эта система также является ключевым отделом центрального аппарата нервной регуляции иммунитета [5; 6]. Сложный комплекс этиологических и

патогенетических факторов при хронической герпетической инфекции (длительная персистенция ВПГ в организме человека и перманентное негативное влияние на иммунокомпетентные клетки и клетки головного мозга, тяжелый психоэмоциональный стресс) приводит к нарушениям нейроиммунного взаимодействия, утяжелению течения вирусной инфекции, присоединению психической патологии.

Таким образом, проведенные исследования выявили особенности психонейроиммунотуляции у лиц с хронической латентной персистенцией ВПГ (латентный герпес), протекающей без специфических клинических проявлений заболевания. В катамнестических исследованиях установлено, что отсутствие специфического противогерпетического лечения приводит к утяжелению вирусной инфекции на фоне выраженного Т-клеточного иммунодефицита и активации факторов гуморального иммунитета с присоединением аутоиммунного компонента; трансформацией в более 40% случаев психодезадаптационного состояния в нозологические формы непсихотических психических расстройств. Полученные данные указывают на необходимость проведения диагностических вирусологических исследований в группах риска с последующей комплексной противовирусной, иммуномодулирующей и психофармакологической терапией с целью превенции тяжелых форм хронической герпетической инфекции со специфическими клиническими проявлениями, формирования и затяжного течения непсихотических психических расстройств.

### **Список литературы**

1. Арсененко Л.Д., Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Психонейроиммунологические аспекты рецидивирующей герпетической инфекции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №. 1 (48). – С. 103–108.
2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – №. 1. – С. 202–204.
3. Деконенко Е.П. Герпетические поражения нервной системы // Нейроинфекции. – М., 2007. – С. 31–35.
4. Лебедева В.Ф., Семке В.Я., Якутенок Л.П. Психические расстройства при соматических заболеваниях. – Томск : Иван Федоров, 2010. – 326 с.
5. Нейроиммунные взаимодействия при психоэмоциональном напряжении (экспериментальное исследование) / Г.В. Идова [и др.]. // Бюл. СО РАМН. – 2010. – №. 4. – С. 31–37.

6. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г.Н. Крыжановский [и др.]. – М. : Медицинская книга, 2010. – 288 с.

7. Петрова Н.Н., Леонидова Л.А., Поляков И.А. Психические расстройства у неврологических больных // Неврология. – 2006. – №. 7. – С. 20.

8. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация мед. помощи) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – №. 2. – С. 36–40.

9. Danaher R.J. Herpes simplex virus type 1 accumulation, envelopment and exit in growth cones and varicosities in mid-distal regions of axons // J. Virol. – 2006. – Vol. 80. – N 7. – P. 3592–3606.

10. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey / A.L. Cunningham [et al.]. // Sex. Transm. Infect. – 2006. – Vol. 82. – P. 164–168.

#### **Рецензенты:**

Агарков А.П., д.м.н., главный врач ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», г. Томск.

Климов В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Сибирского государственного медицинского университета» Минздравсоцразвития России, г. Томск.