Черевко, Наталья Анатольевна. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллергопатологией : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.03.03 / Черевко Наталья Анатольевна; [Место защиты: ГУ "Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН"].- Томск, 2012.- 226 с.: ил.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**05201**\***5\*468**

На правах рукописи

C:\Users\Pavel\AppData\Local\Temp\Rar$DIa0.883\media\image1.jpeg

**ЧЕРЕВКО НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВАЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ СВЯЗЬ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ**

14.03.03 -патологическая физиология

14.03.09 -клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант: академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки России ■В.В.Новицкий

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор В.В.Климов

Томск 2012

СОДЕРЖАНИЕ

[ВВЕДЕНИЕ 7](#bookmark2)

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16

1. Общие сведения о герпесвирусах 16
2. Эпидемиология герпетической инфекции 16
3. Этиология герпетической инфекции 18
4. Патогенез и основные клинические формы герпетической

инфекции 28

[1.2. Особенности иммунного ответа на герпесвирусы 36](#bookmark7)

1. Роль врожденных факторов иммунитета (NK, TLR) 38
2. Роль гуморального звена в противогерпетической защите организма 48
3. Роль цитокинов в противогерептической защите 49
4. Полиморфизмы генов *IL4RA ,IL4, IL12B, IFNG, IL12RBI и ТВХ2151*
5. Роль апоптоза в поддержании «симбиоза» существования между герпесвирусами и иммунной системой организма хозяина 61
6. Особенности рецидивирующего течения герпетической инфекции. Иммунный ответ при рецидивирующем герпесе 63
7. [Теории рецидивирования герпетической инфекции 63](#bookmark8)
8. Состояние иммунной системы при хроническом часто рецидивирующем простом герпесе 65
9. Терапия герпесвирусных заболеваний 68
10. Противогерпетическая химиотерапия 68
11. Иммуномодуляция 72
12. Стратегия лечения герпетической инфекции человека на современном этапе 79
13. [Взаимосвязь вирусов и аллергии 80](#bookmark10)
14. Эпидемиология и этиология аллергических заболеваний 82
15. «Гигиеническая гипотеза» развития аллергии 84

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ 88

1. Объект исследования 88
2. [Методы исследования 91](#bookmark11)
3. [Заполнение индивидуальной регистрационной карты 91](#bookmark12)
4. Выполнение кожных аллерготестов *in vivo* 92
5. Проведение назального лаважа и оценка цитологии мазков слизистой носа 93
6. Определение концентрации цитокинов с использованием иммуноферментного анализа в сыворотке крови, супернатанте индуцированных лимфоцитов и мукозальном секрете 93
7. Определение количества натуральных киллерных клеток 97
8. Определение функциональной активности натуральных киллерных клеток 98
9. Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов в перифери­ческой крови 100
10. Определение пролиферативной активности Т-лимфоцитов периферической крови в реакции бласттрансформации 100
11. Определение количества IgE 101
12. Определение количества IgM, IgG к вирусу простого герпеса..102
13. [Анализ полиморфных вариантов генов цитокинов 103](#bookmark13)
14. [Статистическая обработка результатов 107](#bookmark14)

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ 108

* 1. Инфицированность населения города Томска вирусами простого герпеса 108
  2. Выявление латентной сенсибилизации к неинфекционным

аллергенам у лиц с герпетической инфекцией 116

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ 122

1. Особенности противовирусного иммунитета при рецидивирующем течении герпетической инфекции 122
2. [Особенности противовирусного иммунитета у лиц с рецидиви­рующей герпетической инфекцией, сочетанной с аллергической сенсибилизацией 128](#bookmark16)
3. [Цитокиновый профиль при различных типах клинического течения герпетической инфекции 130](#bookmark17)
4. Особенности противовирусного иммунитета при герпетической ин­фекции, сочетанной с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой .135
5. [Типы иммунного ответа у пациентов с рецидивирующим течением герпетической инфекции 140](#bookmark19)
6. Особенности полиморфизма генов цитокинов и рецепторов при

[герпетической инфекции 145](#bookmark20)

ГЛАВА 5. ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ 158

1. Иммунотерапия герпетической инфекции 158
2. Влияние курса комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей терапии на иммунный ответ у пациентов с рецидивирующим герпесом 159
3. Влияние курса иммунотерапии трансфер-фактором на иммунный ответ у пациентов с рецидивирующим герпесом 166
4. Аллергенспецифическая иммунотерапия у больных с аллергической

патологией, отягощенной герпетической инфекцией 170

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 176](#bookmark22)

[ВЫВОДЫ 191](#bookmark25)

Список литературы 195

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ - антиген

АЗ - аллергические заболевания АР - аллергический ринит

АСИТ - аллергенспецифическая иммунотерапия

АТ - антитело

БА - бронхиальная астма

БГЛ - большие гранулярные лимфоциты

ВЗВ - Варицелла-Зостер вирус

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ - вирус простого герпеса

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГВ - герпесвирус

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГИ - герпетическая инфекция

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНП - дезоксинуклеопротеид

ЕЦТ - естественная цитотоксичность

ЕКК - естественные киллерные клетки

ИО - иммунный ответ

ИФА — иммуноферментный анализ

ИЦ - индекс цитотоксичности

КАР - круглогодичный аллергический ринит

КАП - кожные аллергопробы

ЛФ - лимфоцит

НФ - нейтрофил

ПЗА - причинно-значимый аллерген

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЯЛ - полиморфно-ядерные лейкоциты

РБТЛ - реакция бластной трансформации лимфоцитов

РНК - рибонуклеиновая кислота

и-РНК - информационная РНК

м-РНК - матричная РНК

САР - сезонный аллергический ринит

ТК - тимидинкиназа

ФГА - фитагемагглютинин

ЦМВ - цитомегаловирус человека

ЦТЛ - цитотоксические С08+-лимфоциты

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

CD3 - Т-лимфоциты

CD4 - Т-хелперы

CD8 - Т-цитотоксические лимфоциты CSF - колониестимулирующий фактор gC - гликопротеид С

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HLA - главный комплекс гистосовместимости HSV - Herpes simplex virus (вирус простого герпеса)

Ig - иммуноглобулин IFN - интерферон IL - интерлейкин NK - натуральные киллеры NOS - синтаза оксида азота

RSV - respiratory syncytial virus (респираторносинцитиальный вирус)

Th - Т-лимфоциты-хелперы

Thl - Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа

Th2 - Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа

Thl7 - Т-лимфоциты-хелперы 17-го типа

TLR - То11-подобные рецепторы (Toll-like receptors)

TNF - фактор некроза опухолей

**ВВЕДЕНИЕ**

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Проблема инфекций, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 (ВПГ1, ВПГ2), не теряет своей актуальности, несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии в последние Шлет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность, обусловленная вирусами герпеса (15,8%), занимает второе место после гриппа (35,8%), перинатальная смертность составляет 10%, инфицированность новорожденных во время родов - 0,03%. Механизм латентной вирусной инфекции, а также механизмы, лежащие в основе реактивации ВПГ, неизвестны. Применяемые методы лечения рецидивирующих форм герпетических инфекций (ГИ) дают временные ремиссии, профилактика и прогнозы развития инфекции противоречивы. Это определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы.

Одним из актуальных вопросов, связанных с инфекциями, обусловленными ВПГ, является его эпидемиология. К сожалению, в России (в том числе и в Сибирском регионе) не проводился массовый скрининг по оценкам носительства герпесвирусов (ГВ) и клинических форм ГИ у населения, как и анализ влияния персистирующего вирусного носительства на популяционный иммунитет жителей Сибири. Это подтверждается данными глобального клинико-эпидемиологического исследования 1HMF (International Herpes Management Forum), в котором нет информации по России, что объясняется отсутствием учета заболеваемости герпетических инфекцией и носительства вируса [115, 219]. Эпидемиологическая оценка в работах в основном имеет вводный или описательный характер для решения иных задач и основывается на данных годовых медицинских статистических отчетов, как известно, фиксирующих только показатели обращаемости по установленным нозологиям. Вследствие тесной связи герпетических инфекций, выражающейся в пожизненной вирусной персистенции, с иммунитетом хозяина, вирус может служить своеобразным маркером иммунных нарушений как у отдельно взятого человека, гак и в популяции в целом. Если учесть, что в последнее время наблюдается неуклонный рост иммунных нарушений у населения и распространенности ГИ, то с этих позиций становится очевидной необходимость дальней­шего изучения ГИ в качестве своеобразного показателя частоты иммунодефицитных состояний и его влияния на популяционный иммунитет населения. С другой стороны, взаимоотношения между ГИ и иммунной системой хозяина могут представляться неким симбиозом, что требует детального изучения и понимания данной проблемы. Возможно, что в результате нарушения выстроенного симбиоза формируются клинические эпизодическое и рецидивирующее течение ГИ.

В настоящее время накоплены результаты научных исследований о том, что некоторые хронические персистирующие вирусные инфекции вызывают поляризацию иммунного ответа по ТЬ2-пути с высоким уровнем продукции интерлейкина (IL) 4, IL5, IL13 и иммуноглобулина (lg) Е [81, 82]. Возможно, это связано с адаптацией вируса к условиям, в которых ему «невыгодны» активный клеточный интерферон-опосредованный иммунный ответ и реакции естественного иммунитета, вследствие чего вирус может быть распознанным натуральными киллерами (NK) и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Следовательно, инфекционные и аллергические болезни развиваются на основе перекрывающихся иммунологических механизмов. С иммунологической точки зрения имеются достаточные основания для объяснения связи между ГИ и аллергическими болезнями [84, 193, 198, 199, 203]. Формирование аллергической патологии непосредственно определяется повышенной активностью цитокинов, секретируемых ТЬ2-лимфоцитами, под влиянием которых образуется ключевой субстрат аллергических реакций - IgE. Для хозяина — это моделирование активного гуморального иммунного ответа на антигены с вероятным риском развития аллергической сенсибилизации.

Согласно данным эпидемиологических исследований, в последние десятилетия наблюдается значительный рост частоты аллергических заболеваний [282]. Вместе с тем, существующие в настоящее время сведения об иммунных механизмах моделирования риска развития аллергических болезней у лиц с хроническими вирусными инфекциями (в частности ГИ) недостаточны и требуют глубокого изучения их молекулярных основ.

Пристального внимания заслуживает факт вовлеченности одних и тех же генов в этиологию и патогенез как инфекционных, так и аллергических болезней. Характер и степень модифицирующего влияния ГИ на иммунную систему хозяина зависят от конкретных условий, в том числе генетических особенностей индивидуума. Работы, посвященные оценке роли полиморфизма генов-модификаторов продукции основных цитокинов иммунного ответа при ГИ, разнонаправлены и не учитывают латентного периода ГИ. В связи с этим анализ однонуклеотидных

полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа может быть высокоинформативным при решении вопроса о механизмах

моделирования риска аллергической заболеваемости у лиц с разными типами клинических проявлений ГИ. Исследование полиморфизма генов внутриклеточных сигнальных молекул регуляторных цитокинов

представляется важным и перспективным для разработки и понимания развития и прогноза аллергической заболеваемости в условиях массовой инфицированное™ герпесвирусами, механизмов реактивации ГИ, новых подходов к терапии и профилактике рецидивирующего характера инфекции у населения.

Используемые методы диагностики, прогноза течения и терапии ГИ, включая часто необоснованное применение комбинаций

противовирусной терапии и отечественных иммуномодулирующих препаратов, не могут на современном этапе решить ни одной из перечисленных выше задач.

*ЦЕЛЬ РАБОТЫ',* охарактеризовать иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллергопатологией.

*ЗАДА ЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ*

1. Оценить роль инфекции, вызванной вирусами герпеса типов 1 и 2, в развитии аллергопатологии.
2. Оценить взаимосвязь аллергической сенсибилизации и продукции IgE и IL4 с характером течения герпетической инфекции.
3. Исследовать особенности продукции IFNy, IFNa, функциональной активности NK-клеток и Т-лимфоцитов в периоды обострения и клинической ремиссии герпетической инфекции у пациентов с рецидивирующим течением герпеса и бронхиальной астмой.
4. Исследовать патогенетическую гетерогенность иммунных ответов у пациентов с разными вариантами течения герпетической инфекции и аллергической сенсибилизацией.
5. Оценить взаимосвязь аллельного полиморфизма генов *ТВХ21, TLR9, IL12B, IFNG, 1L4, JL4RA* с характером течения герпетической инфекции и бронхиальной астмой.
6. Проанализировать ассоциацию полиморфных вариантов генов *IFNG, IL4, IL4RA* с наличием аллергической сенсибилизации у лиц с рецидивирующим течением герпетической инфекции.
7. Выделить патогенетически обоснованные иммунологические критерии для оценки эффективности противовирусной терапии у пациентов с рецидивирующим течением герпетической инфекции.
8. Дать патогенетическое обоснование для назначения комбинированной аллерген-специфической терапии у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, ассоциированными с герпетической инфекцией.

*НАУЧНАЯ НОВИЗНА.* Показано, что у пациентов с бронхиальной астмой частота инфицированное™ ВПГ1 составляет 100%, что позволяет

рассматривать ГИ как один из вероятных этиологических факторов аллергопатологии. У 31% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ГИ протекает в рецидивирующей, у 42% - в эпизодической форме. Независимо от клинического течения ГИ (включая латентное течение инфекционного процесса) выявлен высокий уровень специфического IgG к ВПГ1, -2 в крови у обследованных лиц в возрасте 46-60 лет и гетерогенные его показатели у пациентов в возрасте 18-45 лет. Установлено, что у 61% обследованных имеет место реактивация (из них у 18,5% - рецидивирующая форма) ГИ, у 39% - латентное течение инфекции.

Впервые проведен анализ выраженности аллергической сенсибилизации к неинфекционным аллергенам в зависимости от клинического течения ГИ. Установлено, что общий показатель аллергической сенсибилизации к неинфекционным аллергенам составляет 74%, включая лиц с диагностированными аллергическими заболеваниями, из них у в 49% случаев положительная аллергическая сенсибилизация к неинфекционным аллергенам установлена впервые. Обоснована высокая частота встречаемости поливалентной аллергической сенсибилизации у лиц с рецидивирующим течением ГИ. Выявлена корреляция содержания IgE и IL4 в сыворотке крови с титром специфических антител к ВПГ1 в период эпизодической реактивации ГИ. Показана высокая частота манифестных форм ГИ у лиц с положительной латентной аллергической сенсибилизацией.

Установлены особенности продукции интерферонов IFNa, IFNy и цитотоксической активности NK-лимфоцитов в периоды обострения и ремиссии рецидивирующей ГИ у пациентов без аллергической сенсибилизации и с бронхиальной астмой. Впервые с помощью сравнительного анализа уровня регуляторных цитокинов TNFa, IFNy, 1L4 и соотношения IFNy/lL4, оценки пролиферативной активности Т- лимфоцитов у обследованных лиц выделены критерии реактивации ГИ.

Выделены дифференциальные типы индуцированного вирусным антигеном иммунного ответа, позволяющие прогнозировать течение ГИ и обосновывать адресную терапию для пациентов с рецидивирующей формой инфекции. Для больных бронхиальной астмой предложены критерии контроля реабилитации интерферонопродукции и функцио­нальной активности NK-клеток в ранний пост- и межрецидивный период ГИ.

Впервые установлена связь полиморфизма генов цитокинов *IFNG, IL4, IL12B,* рецепторов *TLR9, IL4RA* и транскрипционного фактора *ТВХ21* у обследованных лиц, имеющих серопозитивные титры специфических антител к ВИГ, с рецидивирующим течением ГИ. Обоснованы ассоциации полиморфизма генов *IL4, IL4RA* у пациентов с ГИ с формированием аллергического статуса (аллергической сенсибилизации).

Дано патогенетическое обоснование индуцированного контроля интерферонопродукции и титра специфических антител к вирусу герпеса при проведении аллергенспецифической терапии для повышения ее эффективности у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой с манифестным течением ГИ.

*Теоретическая и практическая значимость.* Результаты исследования, их анализ и выводы расширяют имеющиеся представления о патогенетических механизмах формирования, реактивации и особенностях течения ГИ, а также адекватности терапии. Выявлены достоверные дифференциально-диагностические критерии, позволяющие повысить качество диагностики, адекватность и эффективность проводимого патогенетически обоснованного лечения ГИ и аллергических заболеваний, сочетанных с ГИ. На основе полученных результатов разработана модифицированная схема лечения, которая может быть рекомендована для широкого применения у пациентов, имеющих сочетание аллергии с ГИ.

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-педагогическую деятельность кафедр патофизиологии и иммунологии и аллергологии

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, практическую деятельность врачей общей врачебной практики и узких специалистов поликлиник Медицинского объединения «Центр семейной медицины» (г. Томск), МЛПУ «Межвузовская больница» (г. Томск).

*ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ*

1. Инфицированность вирусами простого герпеса типов 1 и 2 способствует формированию аллергической сенсибилизации к неинфекционным антигенам (преимущественно к бытовым и пыльцевым аллергенам). У 61% обследованных герпетическая инфекция протекает в реактивной форме, из них у 18,5% имеет рецидивирующий характер. Инфицированность ВПГ1 при бронхиальной астме составляет 100%. Рецидивирующее течение герпетической инфекции отмечается у 31,0% пациентов с бронхиальной астмой и в 22,9% случаев при положительной аллергосенсибилизации.
2. ВПГ1, -2 инициирует ТЬ2-зависимое воспаление за счет повышенного синтеза специфических антител к герпесвирусным антигенам, IgE, продукции IL4 как в условиях латентного течения, так и клинической манифестации герпетической инфекции независимо от стажа заболевания.
3. Характер течения герпетической инфекции у лиц без аллергической сенсибилизации и пациентов с бронхиальной астмой ассоциирован с гетерогенными вариантами изменений количества и функциональной активности NK-клеток и Т-лимфоцитов, содержания IFNa, IFNy, 1L4 и баланса IFNy/IL4 как в сыворотке крови, так и в индуцированных тестах *in vitro* с вирусным антигеном. У пациентов, страдающих бронхиаль­ной астмой, клиническая манифестация ГИ сопровождается достоверным повышением содержания интерферонов в сыворотке крови с динамическим его понижением в ранний восстановительный период на фоне увеличения продукции IL4 и снижения функциональной активности NK-лимфоцитов.
4. К рецидивам герпетической инфекции предрасполагает носительство генотипа *Т/С* и аллеля С гена *IFNG*, генотипа *ЦТ* и аллеля Т гена *TLR9,* генотипа *G/А* и аллеля G гена *ТВХ21,* генотипа *Т/С* и аллеля *Т* гена *IL4.* Рецидивирующее течение герпетической инфекции у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ассоциировано с увеличением частоты встречаемости генотипа *С/С* и аллеля С гена *IL12B,* генотипа *С/С* и аллеля С гена *IFNG*, генотипа *Т/Т и* аллеля Т гена *IL4,* генотипа /// и аллеля I гена *1L4RA* по сравнению с таковой у лиц с латентным течением инфекции.
5. Риск формирования аллергической сенсибилизации у пациентов с эпизодической реактивацией и рецидивирующим течением герпетической инфекции ассоциирован с модулирующим влиянием полиморфных вариантов генов *IL4 (Т/Т)* и *IL4RA (VIV)* на продукцию IgE.
6. Динамика индуцированной продукции IFNy, 1L4 и пролиферации Т- лимфоцитов *in vitro* в тестах с вирусным антигеном являются доступными клинико-лабораторными критериями эффективности и прогноза противовирусной и иммуномодулирующей терапии.
7. Критериями для назначения комбинированной аллерген- специфической иммунотерапии у пациентов с аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, бронхиальная астма) с эпизодической реактивацией и рецидивирующим течением ГИ являются снижение содержания IFNa в мукозальном секрете и повышение титров специфических антител к ВПГ1 в крови на фоне стандартых схем получения доз лечебного (причинного) аллергена.

*АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.* Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на Международной конференции «Иммунотерапия: от теории к практике» (Москва, 2005); Российской научной конференции с международным участием «Дни иммунологии в Томске» (Томск, 2008); 1 Международной конференции «Проблемы диагностики, лечения и профилактики герпесвирусных инфекций»

(Москва, 2008); Областной научно-практической конференции «Вопросы эпидемиологии, клиники, лечения и профилактики вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекций» (Томск, 2008); Областной конференции «Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции» (Томск, 2009); Городской научно- практической конференции «Обоснованность длительных курсов противовирусной терапии у пациентов с рецидивирующими формами герпетической инфекции» (Томск, 2009); Всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии» (Новосибирск, 2010); Областной научно-практической конференции «Современные подходы к лечению аллергических заболеваний» (Томск, 2011).

*Публикации.* По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение №2383019 от 09.12.2008 г. Опубликована 1 монография.

*Структура диссертации.* Диссертация изложена на 226 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», главы собственных результатов и их обсуждения и заключения. Список литературы содержит 288 наименований, в том числе 132 - отечественные и 156 - зарубежные источники. Работа иллюстрирована 20 рисунками, включает 22 таблицы.

*Личный вклад автора в проведенное исследование.* Планирование и реализация исследований, набор клинического материала, курсы иммунотерапии, значительная часть представленных лабораторных исследований проведены, обработаны и интерпретированы лично автором.

вы воды

1. Массовая инфидированность вирусами простого герпеса (97,08% ВПГ1, 38,68% ВПГ2) изменяет популяционный иммунитет, отменяя толерантность к неинфекционным антигенам и способствуя формированию аллергической сенсибилизации. В 39% случаев отмечается латентное течение герпетической инфекции или состояние динамического равновесия «вирус - иммунная система хозяина», у 61% обследованных герпетическая инфекция протекает в клинически явной форме, из них у 18,5% диагностируется рецидивирующее течение инфекции. Инфицированность лиц с бронхиальной астмой ВПП составляет 100%.
2. У 64% обследованных пациентов обнаружены высокие титры специфических IgG к ВПГ1, -2 (1 : 1600 - 1 : 12800), у 3% - отсутствие противогерпетических антител в крови, совпадающее с отсутствием клинических проявлений герпетической инфекции в течение жизни. Титры специфических антител к ВПГ1 не зависят от стажа клинических проявлений и типа течения герпетической инфекции, являются «антителами-свидетелями» активности гуморального иммунного ответа, начиная с периода латентного течения инфекции.
3. Положительная аллергическая сенсибилизация к неинфекционным аллергенам обнаруживается в 74% случаев, из них в 49% аллергические заболевания ранее не диагностировались. Преобладает аллергическая сенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам. Рецидивирующее течение герпетической инфекции устанавливается в 22,9% случаев при положительной аллергосенсибилизации и у 31,0% пациентов с бронхиальной астмой. В отсутствие аллергической сенсибилизации рецидивирующее течение герпетической инфекции выявлено в 11,5% случаев. В период манифестного рецидивирующего течения герпетической инфекции число лиц с положительной

сенсибилизацией к неинфекционным аллергенам увеличивается до 46%. Эпизодическая реактивация герпетической инфекции связана с повышением уровней IgE, титра специфических антител к ВПП в крови, IL4 как в сыворотке крови, так и в индуцированных тестах с вирусным антигеном.

1. Больные с аллергической сенсибилизацией характеризуются отрицательной динамикой уровней IFNa и IFNy в сыворотке крови в ранний восстановительный период и период реабилитации после обострения герпетической инфекции, что сочетается со снижением количества и функциональной активности NK-лимфоцитов. При положительной аллергической сенсибилизации в индуцированных тестах с вирусным антигеном снижение продукции IFNy *in vitro* регистрируется при всех формах герпетической инфекции, начиная с латентного ее течения.
2. Рецидивирующие формы герпетической инфекции независимо от наличия аллергической сенсибилизации характеризуются одно­типными изменениями индуцированной продукции IFNy, IL4, TNFa *in vitro* и снижением коэффициента IFNy / IL4. Гетерогенность значений коэффициента IFNy / IL4 позволяет дифференцировать типы иммунного ответа (гуморальный, клеточный, комбинированный) у лиц с рецидивирующим течением герпетической инфекции в индуцированных тестах с вирусным антигеном и использовать их для прогноза течения инфекции и подбора индивидуальной адресной терапии.
3. У лиц с рецидивирующим течением герпетической инфекции частота носительства генотипа *Т/С* и аллеля С гена *IFNG,* генотипа *Т/Т* аллеля Т гена *TLR9,* генотипа *G/А* и аллеля G гена *ТВХ21,* генотипа *Т/С* и аллеля Т гена *IL4* выше по сравнению с таковыми у лиц с латентным течением инфекции. Рецидивирующее течение герпетической инфекции у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ассоциировано с увеличением частоты носительства генотипа *С/С* и аллеля С гена *IL12B,* генотипа *С/С* и аллеля С гена *IFNG,* генотипа *Т/Т и* аллеля Т гена *IL4,* генотипа *I/I* и аллеля I гена *IL4RA* по сравнению с таковым у лиц с латентным течением инфекции.
4. Риск формирования аллергической сенсибилизации у пациентов с эпизодической реактивацией и рецидивирующим течением герпетической инфекции ассоциирован с модулирующим влиянием полиморфизма *Т/Т* гена *IL4* и *V/V* гена *IL4RA* на продукцию IgE.
5. Об эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии, связанной с дальнейшим прогнозом инфекционного процесса, свидетельствуют повышение пролиферативной активности Т- лимфоцитов, снижение продукции IL4 и повышение продукции IFNy и TNFa в индуцированных тестах с вирусным антигеном *in vitro.*