

*Н. П. Волошина, д-р мед. наук, проф., руководитель отд. нейроинфекций и рассеянного склероза, Т. В. Негреба, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, И. Л. Левченко, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник*  
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»  
 (г. Харьков)

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ (ФАКТОРЫ РИСКА, ЭТИОЛОГИЯ, ТИПЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ)

### Сообщение I

Изучение нейроинфекций остается одной из приоритетных проблем неврологии ввиду биологического единства человека и микромира, поскольку взаимоотношения между макро- и микромиром, т. е. между человеческим организмом и вирусом, вечны. За последние десятилетия в Украине отмечается стремительный рост различных инфекционных заболеваний, в том числе нейроинфекций, связанный с экологическими проблемами, несбалансированностью питания, включая употребление генномодифицированных продуктов, резким ухудшением социально-бытовых условий различных слоев населения, учащением эмоционально-стрессовых ситуаций и др. Вышеперечисленные факторы способствуют формированию вторичного иммунодефицита, следствием которого является высокий риск развития инфекционного процесса, в том числе нейроинфекционного.

В настоящее время общепризнан нейротропизм подавляющего большинства вирусов, циркулирующих в природе. Установление факта их скрытого носительства в организме человека (латентные инфекции) заставило пересмотреть ряд прежних положений о механизмах инфекционного процесса. Многочисленные исследования показали, что в основе персистенции (скрытого носительства) вирусов лежит их изменчивость, в частности возможность формирования потомства, не способного к дальнейшему размножению (т. н. «дефектные вирусы» с определенным нарушением части генетического аппарата) [1, 2]. В то же время определены и другие факторы, оказывающие влияние на механизмы персистенции, в первую очередь, снижение иммунологической реактивности. Указанные механизмы лежат в основе формирования и развития нейроинфекционного процесса [3–8]. При этом особенно важным представляется изучение феноменологических особенностей отдельных неврологических симптомов с учетом синдромального, топического и этиологического диагноза.

Подобный методологический подход позволяет сформулировать приоритетные и перспективные направления в клиническом изучении нейроинфекций:

- прослеживание динамики нейроинфекционного процесса и его соотношение с этиологией;
- взаимоотношения между клиническими особенностями различных нозологических форм нейроинфекций;
- характеристика трансформации (т. е. патоморфоза) клинических проявлений на разных этапах течения нейроинфекционного процесса;
- изучение механизмов, лежащих в основе формирования прогностически благоприятного рецидивирующего и неблагоприятного прогрессивного типов течения нейроинфекций;
- изучение механизмов, реализующих процесс чередования рецидивов и ремиссий при рецидивирующем течении нейроинфекционного процесса;

— изучение взаимоотношений между темпами формирования и регресса неврологической симптоматики при рецидивирующих и прогрессивных типах течения нейроинфекций;

— изучение взаимоотношений между клиническими особенностями различных нозологических форм нейроинфекций и их электрофизиологическими, иммунологическими, биохимическими, морфологическими (ультраструктурными) коррелятами.

Перечисленные выше направления в изучении нейроинфекций в рамках клинической неврологии определили цель настоящего исследования.

Цель I сообщения: изучение факторов риска, предшествующих манифестации клинического дебюта заболевания с учетом этиологической верификации и динамики нейроинфекционного процесса с выделением разных типов и вариантов течения.

В качестве особенностей применяемого методического подхода следует отметить:

- катamnестическое наблюдение за больными в течение ряда лет (от 1 до 15 и более лет);
- выделение факторов риска (по данным анамнеза), способствующих развитию нейроинфекционного процесса;
- подробный поэтапный анализ течения заболевания.

Под нашим наблюдением находилось 83 больных (женщин — 71, мужчин — 12) в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст — 33,5 лет) с различными клиническими формами нейроинфекций, включая:

- энцефаломиелиты — 31 больной (37,5 %);
- энцефаломиелополирадикулоневриты — 10 больных (12,0 %);
- инфекционно-аллергические энцефалиты различной этиологии — 32 больных (38,5 %);
- последствия перенесенных нейроинфекций — 10 больных (12,0 %).

Преморбидный анамнез у больных с разными нозологическими формами нейроинфекций был представлен широким спектром различных инфекционных и соматических заболеваний, среди которых ведущее место занимали хронические декомпенсированные тонзиллиты, которые, как правило, сочетались с другой ЛОР-патологией — отитами, синуситами, частыми ОРВИ. На фоне высокого инфекционного индекса у подавляющего большинства больных (от 2-х до 5 детских инфекций у каждого больного) обращает на себя внимание преобладание ветряной оспы, кори и эпидемического паротита. У каждого пятого больного отмечена хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция кожи и слизистых различной локализации. Среди соматических заболеваний преобладала патология ЖКТ и легких (табл. 1).

Таблиця 1  
**Факторы риска (по данным анамнеза) при разных нозологических формах нейроинфекций (в ранговой последовательности)**

Перенесенное заболевание	Обследовано больных (n = 83)	
	абс.	%
Ангины	31	36,4
Ветряная оспа	29	34,1
Частые ОРВИ	29	34,1
Заболевание ЖКТ	25	29,4
Герпесвирусные поражения кожи и слизистых оболочек разной локализации	16	18,8
Заболевание легких	16	18,8
Рецидивирующие гнойные отиты	15	17,6
Корь	15	17,6
Синуситы	14	16,5
Гинекологическая патология	13	15,2
Эпидемический паротит	12	14,1
Анте-, перинатальная патология	11	12,9
Черепно-мозговая травма	11	12,9
Заболевание почек	10	11,8
Болезнь Боткина	10	11,8
Аллергические реакции	10	11,8
Гнойные процессы, в том числе сепсис	9	10,6
Скарлатина	8	9,4
Вирусный грипп	8	9,4
Коклюш	7	8,2
Оперативные полостные вмешательства под общим наркозом	7	8,2
Гипертоническая болезнь	7	8,2
Краснуха	6	7,0
Патология щитовидной железы	6	7,0
Анемия	4	4,7
Заболевания суставов	3	3,5
Инфекционный мононуклеоз	2	2,4
Туберкулез легких	2	2,4

Примечание: здесь и далее n — количество больных

Таким образом, среди факторов риска хронических нейроинфекций преобладают: высокий инфекционный индекс, соматическая полиорганная патология, частые и тяжелые ОРВИ, риносинусогенные и тонзиллогенные инфекции. Судя по анамнестическим данным (см. табл. 1), многообразии и высокой частоте различных заболеваний, предшествующих дебюту нейроинфекционного процесса, могут выступать в качестве факторов риска и вызывать сенсibilизацию организма, вторичный иммунодефицит, нарушать проницаемость

гистогематических и гематоэнцефалического барьеров, а следовательно, способствовать истощению адаптационно-компенсаторных механизмов церебрального и иммунного гомеостаза (см. табл. 1).

Верификация на ДНК нейроинфекций проводилась с помощью определения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в спинномозговой жидкости (СМЖ) и/или в сыворотке крови; о наличии персистирующей инфекции судили по высоким титрам специфических иммуноглобулинов G, определяемым методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови (в 3 и более раз превышающим критическую оптическую плотность или с низким индексом avidности); возбудители бактериальных инфекций (стафилококки, стрептококки и ряд др.) определялись путем посева содержимого из зева и носоглотки (табл. 2, 3).

Таблиця 2  
**Распределение больных с энцефаломиелимитами и энцефаломиелополирадикулоневритами по этиологическим верифицированным факторам**

Этиологический фактор	Метод исследования (n = 41)			
	ПЦР в СМЖ	ПЦР в сыворотке крови	ИФА — IgG в сыворотке крови	Посев из зева и носоглотки
<b>Вирусная инфекция</b>				
Вирус простого герпеса 1, 2 типа	1	1	3	—
Вирус опоясывающего герпеса	—	1	2	—
Цитомегаловирус	—	—	5	—
Вирус Эпштейна — Барр	1	—	3	—
Вирус герпеса 6 типа	1	—	1	—
Краснуха	—	—	1	—
Арбовирус клещевого энцефалита	—	1	—	—
<b>Бактериальная и паразитарная инфекции</b>				
Стафилококк	—	—	—	2
Токсоплазма	—	—	1	—
Микоплазма	—	—	2	—
Трихомонада	—	—	1	—
Боррелия	—	4	—	—
Бруцелла	—	—	1	—

Примечание: здесь и далее ПЦР — полимеразная цепная реакция, СМЖ — спинномозговая жидкость, ИФА — иммуноферментный анализ, IgG — иммуноглобулин G

Сравнительная оценка этиологических факторов при энцефаломиелимитах (ЭМ) и энцефаломиелополирадикулоневритах (ЭМПРН), с одной стороны, и инфекционно-аллергических энцефалитах, с другой стороны, свидетельствует об их существенных различиях (табл. 4, 5).

Таблиця 3

**Распределение больных с инфекционно-аллергическими энцефалитами и их последствиями по этиологическим верифицированным факторам**

Этиологический фактор	Метод исследования (n = 42)			
	ПЦР в СМЖ	ПЦР в сыворотке крови	ИФА — IgG в сыворотке крови	Посев из зева и носоглотки
<b>Вирусная инфекция</b>				
Вирус простого герпеса 1, 2 типа	1	5	8	—
Вирус опоясывающего герпеса	—	2	1	—
Цитомегаловирус	1	4	11	—
Вирус Эпштейна — Барр	1	7	2	—
Вирус герпеса 6 типа	1	2	2	—
Краснуха	—	—	1	—
Арбовирус клещевого энцефалита	—	1	—	—
<b>Бактериальная и паразитарная инфекции</b>				
Стафилококк	—	—	—	4
Стрептококк	—	—	—	3
Токсоплазма	—	—	3	—
Микоплазма	—	1	1	—
Трихомонада	—	—	1	—
Боррелия	—	—	1	—
Менингококк	—	—	3	—
Хламидии	—	—	2	—
Уреаплазма	—	2	1	—

Так, при инфекционно-аллергических энцефалитах значительно преобладали вирусно-бактериальные и моногерпесвирусные инфекции, тогда как при системных многоуровневых поражениях нервной системы (СМПНС) в виде ЭМ и ЭМПРН этиологические факторы были представлены шире и, наряду с бактериальными и вирусными инфекциями и их микстовыми формами, включали системную красную волчанку, системный васкулит, клещевой боррелиоз, поствакцинальный энцефаломиелит и ряд других (см. табл. 4, 5).

Неустановленная этиология при СМПНС (46,3 %) почти в два раза превышала этот показатель при энцефалитах (23,8 %). Последнее положение согласуется с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что у значительной части больных при возникновении СМПНС невозможно проследить достоверную связь с инфекцией или каким-либо воспалительным процессом, т. е. этиологический диагноз в этой группе заболеваний нередко носит ретроспективный характер [9]. Это положение подтверждают наши клинические анамнестические данные. Так, из 19 больных с неустановленной лабораторными методами этиологией у 2-х больных

дебют СМПНС развился после тяжелого вирусного гриппа, у 3-х больных — на фоне обострения хронического тонзиллита. Следовательно, у 5 из 19 больных СМПНС вероятность постгриппозной и тонзиллогенной природы нейроинфекций была весьма вероятной, но недоказуемой.

Таблиця 4

**Этиологическая структура энцефаломиелитов и энцефаломиело-полирадикулоневритов**

Этиологический фактор	Обследованные больные (n = 41)	
	абс.	%
Моногерпесвирусная инфекция	3	7,3
Микстгерпесвирусная инфекция	5	12,6
Вирусно-бактериальная инфекция	2	4,8
Бактериально-паразитарная инфекция	3	7,3
Бруцеллез	1	2,4
Боррелиоз	3	7,3
Сочетание вируса клещевого энцефалита и боррелиоза	1	2,4
Поствакцинальный ЭМПРН	2	4,8
Системный васкулит	1	2,4
Системная красная волчанка (СКВ)	1	2,4
Этиология не установлена	19	46,3

Таблиця 5

**Этиологическая структура инфекционно-аллергических энцефалитов и их последствий**

Этиологический фактор	Обследованные больные (n = 42)	
	абс.	%
Моногерпесвирусная инфекция	8	19,0
Микстгерпесвирусная инфекция	5	11,9
Вирусно-бактериальная инфекция	13	31,0
Менингококковая инфекция	1	2,4
Боррелиоз	1	2,4
Этиология не установлена	10	23,8

Таким образом, с помощью ПЦР, серологических и бактериологических методов исследования установлено, что в этиологической структуре хронических нейроинфекций преобладает сочетание микстовых форм и герпетических инфекций. При этом существующие современные методы диагностики не позволяют верифицировать этиологию хронических нейроинфекций у 34,9 % больных (29 человек), что соответствует мировым стандартам, согласно которым инфекционный агент распознается лишь в 33—75 % нейроинфекций [10].

Поетапний аналіз динаміки нейроінфекційного процесу дозволило виділити різні типи і варіанти течія, які не корреливали з нозологічними формами і етіологічними факторами.

1. *Рецидивуючий* тип течія, при якому рецидиви різної ступеня тяжкості і тривалості протікають з патоморфозом клінічної симптоматики, виникають на різних етапах нейроінфекційного процесу і, як правило, чередуються або сменяються іншими типами течія.

Тенденція до рецидивуючого течія закономірно відображає структурно-функціональні особливості будь-якого нейроінфекційного процесу, в основі якого лежить його здатність до чередування повторних атак і субклінічного течія, клінічним вираженням якого є псевдоремісія.

Несомнений інтерес представляє виділення критеріїв рецидива і дифференціально-діагностичні відмінності рецидивів від декомпенсацій, які можуть виникати під впливом різноманітних екзацербцій, але при відсутності реактивації вірусної і/або бактеріальної інфекції.

Критерії рецидива при хронічних нейроінфекціях:

- наявність патоморфоза (т. є. трансформації клінічної симптоматики) при різних рецидивах, протікаючих в двох варіантах: в формі формування нового клінічного синдрому; в формі повторної вибуху раніше спостережуваного синдрому в поєднанні з новими клінічними проявленнями;

- поява або посилення ликворно-гіпертензійного синдрому;

- поява або посилення стійкого субфебрилітета;

- негативна динаміка при офтальмоскопічному дослідженні;

- реактивація вірусної і/або бактеріальної інфекції, визначається лабораторними методами;

- наявність незатухаючого активного запального процесу, який знаходить своє відображення в комплексі нейрофізіологічних, біохімічних, невровізуалізаційних (по даним КТ і МРТ) досліджень при відсутності патоморфоза очагової неврологічної симптоматики, але при різкому зростанні астеничних, вегетодистонічних, невротоподібних проявів;

- зростання імунного дисбалансу в формі лейкоцитоза, лімфоцитоза, угнетення супресорного клітинного ланки імунітету, підвищення ЦІКів, комплекменту, титру лімфоцитотоксичних аутоантітел;

- ефективність диференційованої противовірусної, глюкокортикоїдної або антибактеріальної терапії (з урахування етіології захворювання).

2. *Регресуючий* тип течія, протікаючий в двох варіантах:

- з помітним регресом симптомів і наступним багаторічним етапом стертого течія в формі рецидивних явищ;

- з частичним регресом симптомів і наступним тривалим етапом стабільно-хвильового течія.

3. *Стабільно-хвильовий* тип течія характеризується постійною клінічною симптоматикою з можливими флюктуаціями під впливом різних

екзо- і ендогенних факторів (метеофактори, гормональні порушення, стресові ситуації, інтеркурентні інфекції, соматичні захворювання, черепно-мозгові травми і др.), але без ознак прогресування і патоморфоза клінічної симптоматики. Наявність флюктуацій в формі короткотривалих дисоційованих погіршень-полюшень створює умови для стійкого нерівноважності системи з гнучкими зв'язками, регулюючої адекватним способом механізми церебрального і імунного гомеостазу.

4. *Прогресуючий* тип течія, при якому переважають етапи поступального зростання клінічної симптоматики, чередуючись з етапами стабілізації тривалості.

Описані типи течія у більшості хворих чередувалися в різній послідовності на протязі всього захворювання, т. є. кожен з них представляв собою визначений етап розвитку хвороби. Сам факт чередування різних типів течія і їх варіантів слід розглядати як патоморфоз хронічного активно протікаючого захворювання, де різні його етапи відповідають визначеній фазі нейроінфекційного процесу.

Таким чином, нейроінфекційний процес можна представити в формі єдиного континууму, який характеризується чередуванням різних типів і варіантів течія, відрізняючихся між собою темпами формування клінічної симптоматики, критеріями діагностики, тривалістю, вихідними іммуногенетичними детермінантами, т. є. носить структурований характер, який має як загальні закономірності, так і індивідуальні відмінності при різних нозологічних формах.

Аналіз особливостей клінічного течія сучасних форм нейроінфекцій дозволило сформулювати принципове положення, яке має концептуальне значення. Так, виходячи з біологічної природи і сутності нейроінфекцій, ми в слід за І. В. Давидовським вважаємо, що вихідним принципом при нейроінфекційному процесі є змінювана еволюційно особлива біологічна форма життєдіяльності і взаємодія між макро- і мікроорганізмами, передбачаюча взаємне пристосування одне до одного [11, 12]. При цьому патогенне впливання збудителя приводить не тільки до деструктивних і дестабілізаційних змін в мозку, але і до відповідних фізіологічних реакцій, направлених на подолання патогенних впливань і пристосування до них. Саме це обставина сприяє виживанню мозку і організму в цілому.

В зв'язі з сказаним вище, виділені нами різні варіанти течія в рамках єдиного континууму нейроінфекційного процесу можуть служити клінічними моделями перебудови як дестабілізуючих, в тому числі деструктивних змін в мозку (рецидивуючий і особливо — прогресуючий варіанти течія), так і адаптивно-компенсаторних процесів (регресуючий варіант з наступним монофазним течієм, стабільно-хвильовий варіант течія, який сприяє формуванню нестійкого рівноважності між церебральними і імунними гомеостатичними механізмами).

**Список літератури**

1. Жданов В. М., Гаврилов В. И. Механизмы латентных, хронических и медленных вирусных инфекций: новые факты и гипотезы. — В кн.: Смешанные и хронические вирусные инфекции. — М., 1975. — С. 9—24.
2. Анджипаридзе О. Г. и др. Персистенция вирусов/ О. Г. Анджипаридзе, Н. Н. Богомолова, Ю. С. Борискин. — М.: Медицина, 1984. — 210 с.
3. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. — М., 2004. — 526 с.
4. Покровский В. И. и др. Инфекции нервной системы с прогрессирующим течением / В. И. Покровский, Ю. В. Лобзин, В. М. Волжанин. — СПб.: Фолиант, 2007. — 263 с.
5. Шишов А. С. Понятие «острые нейроинфекции» и их классификация // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 5. — С. 71—77.
6. Глинских Н. П. Герпесвирусные инфекции. — Екатеринбург, 2001. — 64 с.

7. Kennedy P. G. E. Neurovirological methods and their applications // Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. — 2003. — Vol. 74, № 8. — P. 1016—1022.
8. Infections of the central nervous system/ Editors, W. M. Scheld, R. J. Whitley, Ch. M. Marra. — 3<sup>rd</sup> ed. — Lippincott Williams and Wilkins, 2004. — 946 p.
9. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
10. Алан Дж. Томпсон, Крис Полман, Райнхард Хольфельд. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Пер. с англ. Н. А. Тотолян; Под ред. А. А. Скоромца. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
11. Давыдовский И. В. Вопросы локализации и органопатология. — М., 1954.
12. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. — М., 1962.

*Надійшла до редакції 29.01.2009 р.*

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко*

**Клінічна характеристика сучасних хронічних нейроінфекцій (фактори ризику, етіологія, типи та варіанти перебігу)  
Повідомлення I**

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології  
АМН України» (м. Харків)*

У повідомленні, за даними преморбідного анамнезу наведені результати вивчення чинників ризику, що передують клінічній маніфестації дебюту при різних формах нейроінфекцій, серед яких провідне місце відводиться високому інфекційному індексу, соматичній поліорганній патології, риносинусогенним і тонзілогенним інфекціям. За допомогою вірусологічних, серологічних, бактеріологічних методів дослідження встановлена етіологічна структура сучасних хронічних нейроінфекцій, в якій переважають міксти (вірусно-бактерійні) і герпесвірусні форми інфекційної патології. Поетапний аналіз динаміки захворювання дозволив виділити різні типи перебігу (регресуючий, рецидивуючий, стабільно-хвилеподібний, поступально-прогресуючий), які закономірно відображають структурно-функціональні особливості нейроінфекційного процесу.

*N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, I. L. Levchenko*

**Clinical description of modern chronic neuroinfections (risk factors, etiology, types and variants of course)  
Report I**

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the AMS of Ukraine"  
(Kharkiv)*

In the report, according the data of premonstratensian anamnesis, risk factors, preceding clinical manifestation of debut at the different forms of neuroinfections, such as the high infectious index, somatic polyorganic pathology, rhynosinusogenic and tonsillogenic infections are taken the leading place. By the help of the virological, serological, bacteriological methods of research the etiological structure of modern chronic neuroinfections was studied, in which the mixed (viral-bacterial) and herpesvirus forms of infectious pathology are prevailed. The stage-by-stage analysis of the dynamics of the disease allowed to determine the different types of courses (regressive, relapsing, stably-undulating, progressive) which reflect the structural and functional features of neuroinfective process.