

Инфекционные факторы повреждения головного мозга при длительных бессознательных состояниях

Ю.И. Вайншенкер, И.М. Ивченко, В.А. Цинзерлинг, А.Д. Коротков, Л.А. Мелочева, Г.В. Катаева, С.В. Лапин, И.В. Нуралова, О.В. Хлопунова, Л.А. Березина, Л.Б. Кулешова, А.А. Вязовая, О.В. Калинина, С.В. Медведев

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург);

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России;

Научно-методический центр по Молекулярной медицине ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Научно-исследовательский испытательный институт (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург);

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора

В динамике проведены иммунологическое, инфектологическое и неврологическое обследования 32 пациентам (мужчин – 23, женщин – 9, 14–58 лет) в длительном бессознательном состоянии (ДБС) невоспалительной этиологии. Основная группа больных (18) получала лечение от маломанифестных инфекций (ММИ) и остальных выявленных возбудителей, контрольная группа (14) – только от банальной и нозокомальной микрофлоры. Маркеры воспалительного интрацеребрального ответа центральной нервной системы (ЦНС) определены у 88% (28/32) больных, выявлена их связь с *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови ($p < 0,01$). Маркеры различных иммунопатологических васкулитов/васкулопатий – у 84% (27/32); отмечена тенденция их взаимосвязи с *Chlamydia spp.* по сравнению с другими ММИ. В ряде случаев клинические данные подтверждены морфологическими посмертными исследованиями. В основной группе больных при лечении ММИ регистрировали изменение структуры иммунопатологического синдрома и появление в ликворе и/или крови ранее недоступных для диагностики форм ММИ с дальнейшей санацией латентного воспалительного процесса. Это сопровождалось нейрофизиологическими признаками «разбалансировки» устойчивого патологического состояния с улучшением метаболизма головного мозга (ПЭТ). В контрольной группе указанных изменений не отмечено, ближайшие и отдаленные результаты лечения хуже. Полученные данные указывают, что у больных в ДБС невоспалительной этиологии в веществе и сосудах головного мозга развивается латентный воспалительный процесс с иммунопатологическим компонентом, ассоциированный с *Chlamydia spp.* и другими ММИ. Он служит фактором дополнительного повреждения, закрепляющим устойчивое патологическое состояние в ЦНС, что целесообразно учитывать при разработке тактики лечения этих больных.

Ключевые слова: вегетативное состояние, иммунопатологический процесс ЦНС, инфекции при иммунодефиците, хламидийная инфекция ЦНС, ПЭТ.

По существующим представлениям поражения ЦНС проявляются признаками иммунодефицита, связанного с нарушениями нейрогуморальной регуляции иммуногенеза. «Нейрогенный» иммунодефицит оказывает влияние на течение воспаления, развитие дистрофических и репаративных процессов в головном мозге, создавая замкнутый круг между ЦНС и иммунной системой организма [4, 7]. Иммунопатологические процессы в головном мозге при черепно-мозговой травме (ЧМТ), гипоксии и других невоспалительных повреждениях ЦНС ассоциируют с аутонейро-сенсibilизацией и «аутоагрессивным» поражением [4]. Вместе с тем известен ряд возбудителей ММИ, ассоциированных с иммунодефицитным состоянием, способных инфицировать вещество и сосуды ЦНС (хламидии, микоплазмы, вирусы группы герпеса и др.) [2, 9–12, 17, 19, 21–23]. Этих возбудителей выявляют при различных иммунопатологических заболеваниях (демиелинизирующих, васкулитах, васкулопатиях) в тех органах и тканях, где непосредственно реализуется иммунопатологический ответ, в связи с чем предполагают их участие в этой патологии [2, 9, 22, 25, 26]. Некоторые из них связывают с развитием нейродегенеративных процессов и апоптоза [12, 14, 19, 26].

Несмотря на имеющиеся предпосылки, у больных с тяжелыми последствиями невоспалительных повреждений ЦНС в длительных бессознательных состояниях (ДБС) возможность существования скрытых воспалительных процессов не учитывают. Их лечение складывается из мероприятий, направленных на восстановление функций ЦНС (нейрофармакологическое лечение, методы электро- и магнитостимуляции головного мозга и пр.) и симптоматической терапии (включая терапию банальной и нозокомальной микрофлоры) [3, 5, 6, 24].

Цель исследования – изучение иммунопатологических процессов, ассоциированных с ММИ в ЦНС, и их роли при посткоматозных ДБС невоспалительной этиологии.

Объект и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 32 пациентов (мужчин – 23 и женщин – 9, 14–58 лет), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации ИМЧ РАН в посткоматозном ДБС вследствие гипоксического или токсического поражения мозга (9 больных) и тяжелой ЧМТ (23) с 2007 по 2010 гг. Открытая ЧМТ – у 11 (оперированы 10) и закрытая ЧМТ – у 12 (опе-

рированы 10). Гнойно-септические осложнения раннего периода ЧМТ отмечались у 7 из 23 больных. К началу обследования продолжительность ДБС составляла от 3,5 месяцев до 2 лет, уровень сознания соответствовал вегетативному состоянию — у 25, малому сознанию — у 7 больных. До госпитализации в ИМЧ РАН все обследуемые проходили стационарное лечение в специализированных отделениях с целью улучшения уровня сознания. В исследование не включали пациентов, имевших в анамнезе иммунодефицитные и/или иммунопатологические заболевания. Таким образом, проводился ретроспективный анализ сплошной выборки пациентов, соответствовавших правилам включения и не попадавших под правила исключения.

В зависимости от проводимой в ИМЧ РАН терапии пациенты были разделены на две группы. Основная группа пациентов (18 из 32 больных) получала «целенаправленное» комплексное поэтапное лечение от всех выявленных, в том числе ММИ возбудителей, в первую очередь направленное на элиминацию хламидийной, мико(уреа)плазменной и патогенной бактериальной инфекции с учетом индивидуального подбора химиотерапевтических средств на перевиваемой культуре клеток. Лечение проводили по разработанным в ИМЧ РАН схемам и методам. Длительность одного курса лечения составляла не менее одного, но не более трех месяцев, что определялось по данным клинико-лабораторного исследования индивидуально в зависимости от разнообразия возбудителей и индивидуальной чувствительности последних к антимикробной терапии. В соответствии с правилами медицинской этики указанное дополнительное лечение от ММИ проводили пациентам при наличии информированного согласия на его осуществление. Это делало невозможным классический подход доказательной медицины рандомизированного разделения пациентов на основную и контрольную группы. В контрольной группе (14 из 32) проводили только стандартную антибактериальную терапию банальной и нозокомиальной микробиоты по клинической необходимости. Медикаментозное нейровосстановительное и, по показаниям, нейрохирургическое лечение проводились в обеих группах.

Хотя по вышеизложенным объективным причинам изначально расчет количества наблюдений не проводился, после получения результатов лечения в основной и контрольной группах мы определили необходимый размер выборки (численность одной группы) на основе комплексной оценки эффекта лечения. Для этого была использована таблица «Размеры выборки (численность одной группы) для достижения 80% мощности ($\alpha=0,05$ двухсторонняя)», представленная в монографии С.Л. Плавинского [8]. С учетом интервалов таблицы мы считали эффект лечения в основной группе несколько уменьшенным (90%), а в контрольной, наоборот, завышенным (30%). Такому округлению соответствует размер одной группы, равный 13. Следовательно, размеры наших групп (18 и 14 пациентов) можно признать достаточными.

Все виды обследований проводили первично при госпитализации пациентов и повторяли на фоне и после противомикробной терапии через 1–1,5, 3 и 6 месяцев. Объем и повторность исследований определен протоколом ведения пациентов в ДБС в отделении реанимации ИМЧ РАН, принятым с разрешения комиссии по этике этого учреждения. Письменные информированные согласия были получены от всех пациентов до начала диагностических и лечебных мероприятий.

Обследование включало три направления:

1. Иммунологическое исследование с выявлением маркеров иммунопатологических процессов: определение в ликворе и сыворотке крови олигоклонального IgG методом изоэлектрофокусирования в агарозном геле с последующим иммуноблоттингом (Helena Biosci, Великобритания), лямбда и каппа-свободных легких цепей (СЛЦ) Ig методом ИФА (Полигност, Россия), в сыворотке крови — антител к $\beta 2$ гликопротеину I классов IgG, IgA, IgM методом ИФА (Euroimmun AG, Германия), антител к эндотелиальным клеткам (HUVES) методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) (Euroimmun AG, Германия), криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора (РФ) реакцией преципитации, антител к C1q фактору комплемента методом ИФА (Euroimmun AG, Германия), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) нефелометрическим методом, антинуклеарного фактора (АНФ) на Нер-2 клетках методом нРИФ.

Референтные значения исследуемых показателей: олигоклональные антитела в норме не определяются, лямбда-СЛЦ $\leq 0,01$ мкг/мл, каппа-СЛЦ $\leq 0,5$ мкг/мл, антитела к $\beta 2$ гликопротеину I классов IgG, IgA, IgM < 10 усл. ед./мл, антитела к эндотелиальным клеткам (HUVES) $< 1:10$, антитела к C1q фактору комплемента < 10 усл. ед./мл, криоглобулины в виде криокрита в норме 0%, активности РФ (37° и 4°) $< 1:20$, ЦИК < 56 ед. оп. пл., АНФ $< 1:40$. Значения всех указанных показателей не зависят от возраста и пола пациентов.

2. Инфектологическое обследование с выявлением бактериальных, вирусных и иных ММИ в образцах ликвора, крови, соскобов со слизистых оболочек культуральным методом с определением чувствительности к антибактериальным препаратам на смешанной культуре клеток LLC-MK2 + ВИК-21 + L²⁹ и молекулярно-генетическими методами на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР, ПЦР-РТ); определение специфических антител к различным видам хламидий (ИФА) в образцах сыворотки крови и ликвора. Микроскопические исследования головного мозга (в 4 из 6 случаев закончившихся летально) проводились с изучением инфекционных поражений с использованием окраски ПАС, прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) парафиновых срезов с сывороткой к *Chlamydia trachomatis*.

3. Комплексное неврологическое исследование включало электроэнцефалографию (ЭЭГ), МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) головного мозга с исследованием энергетического метаболизма по скорости метаболизма глюкозы (СМГ). Состояние больных оценивали на фоне лечения (1–3 месяца) по Loewenstein Communication Scale (LCS) [13], отдаленные результаты (катамнез от 6 месяцев до 2 лет) — по Glasgow Outcome Scale [16].

Забор материала для инфектологического и иммунологического исследований осуществлялся одномоментно. Оценку психоневрологического статуса, ЭЭГ, ПЭТ проводили в течение ближайших суток до момента забора биологического материала.

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Качественные данные описывались с помощью абсолютных частот и процентов, количественные — с помощью

средних стандартных квадратических отклонений, минимумов и максимумов.

Для сравнения частотных характеристик и выявления связей между бинарными переменными использовали критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фишера; для анализа количественных переменных – критерии Манна-Уитни, Вальда, медианного χ^2 . Характеристики качества диагностического алгоритма (чувствительность, специфичность, диагностическая точность) оценивали по стандартным формулам доказательной медицины.

Результаты

По объединенной группе больных (32) достоверной взаимосвязи между иммунным или инфектологическим статусом и характером первичного поражения головного мозга (ЧМТ или аноксическое/токсическое повреждение), характером ЧМТ (открытая или закрытая), гнойно-септическими осложнениями раннего периода ЧМТ, уровнем сознания пострадавших (вегетативное состояние или малое сознание) не выявлено. Приводим обобщенные результаты первичного исследования 32 пациентов.

Выявлены маркеры иммунопатологических заболеваний. Иммунологические признаки воспалительного интратекального ответа ЦНС определены у 88% (28/32) больных; в том числе: олигоклональный IgG (больше 10 полос) обнаружен у 12/32 (38%) больных, повышенный уровень лямбда СЛЦ в ликворе выявлен у 58% (18/31) пациентов в значении (среднее \pm стандартное отклонение) $0,04 \pm 0,029$ мкг/мл (min 0,012 – max 0,13), каппа-СЛЦ в ликворе – у 16% (5/31) пациентов в значении $1,47 \pm 0,82$ мкг/мл (min 0,55 – max 0,25).

Маркеры иммунопатологических васкулитов/васкулопатий выявлены у 84% (27/32) больных. Среди них: повышенный уровень антител к $\beta 2$ гликопротеину I кл IgG наблюдался у 24% (7/29) обследованных в значении $27,2 \pm 19,4$ усл. ед./мл (min 11,8 – max 71,9). Антитела к эндотелиальным клеткам (HUVES) обнаружены у 32% (10/31) больных в диапазоне 1:10 – 1:160, антитела к C1-q фактору комплемента – у 35% (11/31) пациентов в значении $14,0 \pm 2,6$ усл. ед./мл (min 11,1 – max 16,0), ЦИК – у 40% (12/30) больных в значении $103,0 \pm 46,2$ ед. оп. пл. (min 65,0 – max 198,0). Повышенный уровень криоглобулинов обнаружен у 18% (5/28) обследованных больных: у трех больных выявлен криокрит в значении $4 \pm 5,2$ % (min 1 – max 10), у трех – РФ (37°) в титре 1:40 – 1:80, у одного – РФ (4) в титре 1:20. Кроме того, у 13% (4/32) больных АНФ также превышал допустимые значения, находясь в диапазоне 1:80 – 1:320.

У 69% (22/32) больных одновременно наблюдались лабораторные показатели иммунопатологических процессов в ЦНС и в сосудах. Кроме того, у больных наблюдалось «перекрестно» несколько маркеров, свидетельствующих о различных иммуоагрессивных поражениях (разные нозологические формы, поражение сосудов различного калибра).

Инфекционный статус

У всех 32-х пациентов в моче и/или мокроте определялась банальная и/или нозокомиальная микрофлора. У всех 32-х

пациентов выявлены различные возбудители ММИ, определяемые в разных биологических материалах и различных сочетаниях. Преобладали *Chlamydia spp.*: культуральным и/или ПЦР методом они выявлялись у 56% (18/32) пациентов в образцах ликвора и у 56% (18/32) – в образцах крови при первичном исследовании и, дополнительно, у 16% (5/32) и 25% (8/32) соответственно – только при повторной диагностике или при аутопсии (такие формы мы назвали «завуалированными»). В обоих материалах (в крови и ликворе) с учетом «завуалированных форм» возбудитель был у 59% (19/32) пациентов. Специфические антихламидийные антитела в ликворе и сыворотке крови при первичном исследовании выявлены у 84% (27/32) пациентов: антитела к *C. trachomatis* – у 81% (26/32), к *C. pneumoniae* – у 66% (21/32), к *C. psittaci* – у 19% (6/32). У половины определялись антитела к 2 или 3 видам возбудителя. В сыворотке титр IgA колебался от 1:8 до 1:16, IgG – от 1:16 до 1:64, в ликворе суммарный титр колебался от 1:4 до 1:16.

В образцах ликвора и крови также были выявлены: *Mycoplasma spp.* – у 9% (3/32) и 9% (3/32) пациентов соответственно, *Ureaplasma spp.* – у 6% (2/32) и 9% (3/32), патогенные капсульные формы *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) – у 34% (11/32) и 28% (9/32). Среди вирусов группы герпеса в ликворе преобладал *Human herpes virus type 6* (*HHV-6*) – у 12% (4/32), в крови – *Epstein Barr virus* (*VEB*) и *Cytomegalovirus* (*CMV*) – у 23% (7/31) и у 12% (4/32) обследованных соответственно. *Candida spp.* определена у 7% (2/29) пациентов в ликворе. Все эти микроорганизмы значительно чаще определялись в образцах соскобов из носоглотки.

У всех пациентов различные ММИ возбудители определялись сочетано и иногда сосуществовали в разных ассоциациях в разных биологических материалах. Вместе с тем выявление *B. fragilis*, *HHV-6*, *VEB* и *CMV* в ликворе, крови, на слизистых носоглотки и конъюнктивы достоверно сочетались с присутствием в ликворе и/или крови *Chlamydia spp.*, включая первично «завуалированные» формы ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Качество оценки наличия *Chlamydia spp.* по выделенному комплексу ассоциантов составило: чувствительность – 97,4%, специфичность – 40%, диагностическая точность – 90,7% (95% ДИ на основе углового преобразования Фишера составляет 78,4–98,1).

Также выявлена связь *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови с демиелинизирующим процессом ($p < 0,01$, точный критерий Фишера).



рис. 1: Микроскопические изменения ткани головного мозга. PAS-положительные тельца, сходные с *Chlamydia spp.* (x 1000).

Достоверной связи *Chlamydia spp.* с комплексом маркеров васкулитов/васкулопатий не обнаружено, но можно говорить о тенденции, наметившейся при сопоставлении с другими ММИ. По результатам морфологического исследования головного мозга (4 аутопсии) у всех погибших пациентов в головном мозге были выявлены тельца, сходные с *Chlamydia spp.* (рис. 1) и признаки распространенных васкулита и демиелинизации.

Следует отметить, что лабораторно и морфологически подтвержденный хронический инфекционно-воспалительный процесс, сопровождающийся иммунопатологическим компонентом, обычно не проявлялся на МРТ. В ликворе при наличии только ММИ типичных воспалительных изменений не отмечалось.

Сопоставление данных динамических исследований и результатов лечения пациентов основной (целенаправленное лечение ММИ) и контрольной (стандартная антибактериальная терапия) групп

В основной группе в результате лечения (в первую очередь санация от *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.*) наблюдалось не только исчезновение указанных, но и значительное уменьшение остальных ММИ – в отличие от пациентов группы контроля, у которых спектр ММИ существенно не менялся. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) различие этих изменений в динамике между основной и контрольной группами. В процессе лечения у больных основной группы наблюдались случаи перехода «завуалированных» *Chlamydia spp.* и других патогенов в «открытые» для культурального и/или ПЦР методов диагностики формы. В отличие от пациентов группы контроля, у которых при массивном воздействии на банальную бактериальную микробиоту наблюдался переход *Chlamydia spp.* в «завуалированную» форму. Эти эффекты лечения были достоверно ($p < 0,05$) различными.

Исследованные маркеры иммунопатологических процессов по результатам лечения достоверно ($p < 0,05$) различались. У пациентов основной группы они нормализовались, в отличие от контрольной группы, в которой нормализации не отмечалось. Следует отметить, что у больных основной группы иммунопатологический синдром регрессировал не сразу. В процессе поэтапного лечения ММИ «структура» синдрома или менялась (значения одних маркеров нормализовались или увеличивались, других – становились патологическими), что отмечалось при появлении ранее «завуалированных» форм чаще *Chlamydia spp.*, или значения маркеров не изменялись, или постепенно уменьшались.

Изменение психоневрологического статуса по группам при сравнении ближайших результатов лечения (1–3 месяца) достоверно ($p < 0,05$) различались: у пациентов основной группы отмечалось преимущественное улучшение сознания и коммуникативной активности. Прирост по шкале LCS в основной группе составил $18,9 \pm 13,0$ баллов (от 7 до 65 баллов), а в контрольной был не только прирост, но и снижение $-0,2 \pm 12,9$ баллов (от -24 до 24 баллов), что наглядно демонстрируется на рис. 2А. Достоверное ($p < 0,01$) значимое улучшение отмечалось со стороны таких показателей шкалы LCS, как двигательная реактивность, зрительные и слуховые функции. Улучшение коммуникативной активности достоверно ($p < 0,05$) сопровождалось соответствующими нейрофизиологическими перестройка-

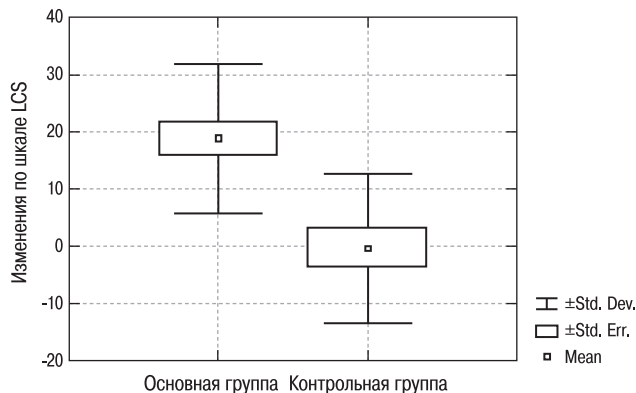


рис. 2А: Изменение уровня сознания и коммуникативной активности (по LCS) у больных в ДБС за 1–3 месяца лечения в зависимости от варианта лечения по группам.

По оси ординат: изменение (динамика) по LCS за 1–3 месяца лечения относительно исходной оценки состояния пациентов.

LCS [12]: 100-балльная система оценки, оптимальный результат – 100 баллов. По оси абсцисс: основная группа (18 больных) – «целенаправленное» комплексное поэтапное лечение от всех выявленных, в том числе маломанифестных инфекционных возбудителей; контрольная группа (14 больных) – антибактериальная терапия банальной и нозокомиальной микробиоты по клинической необходимости.

±Std Dev. – стандартное отклонение;

±Std Err. – ошибка определения среднего;

Mean – среднее значение.

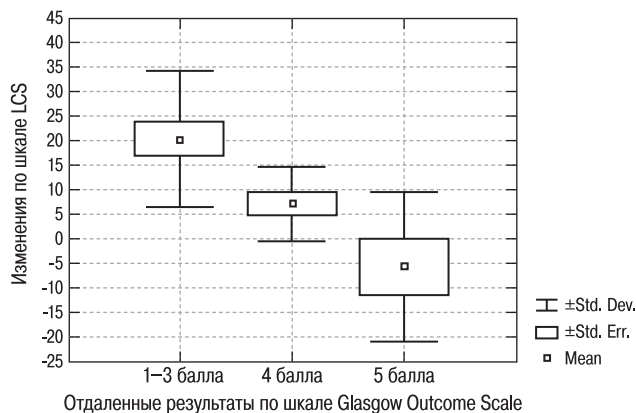


рис. 2Б: Отдаленные результаты лечения 32 больных в ДБС (Glasgow Outcome Scale) в зависимости от изменений коммуникативной активности LCS, наблюдавшихся в ходе лечения.

По оси ординат: изменение (динамика) коммуникативной активности пациентов относительно исходной оценки их состояния по шкале LCS за 1–3 месяца лечения не зависимо от варианта терапии по группам.

LCS [12]: 100-балльная система оценки, оптимальный результат – 100 баллов. По оси абсцисс: отдаленные (от 6 месяцев до 2 лет) результаты лечения 32 пациентов в ДБС по Glasgow Outcome Scale; результаты в 1 балл, 2 балла и 3 балла объединены.

Glasgow Outcome Scale [15]: 1 балл – хорошее восстановление, 2 балла – умеренная инвалидизация, 3 балла – грубая инвалидизация, 4 балла – вегетативное состояние, 5 баллов – смерть.

±Std Dev. – стандартное отклонение;

±Std Err. – ошибка определения среднего;

Mean – среднее значение.

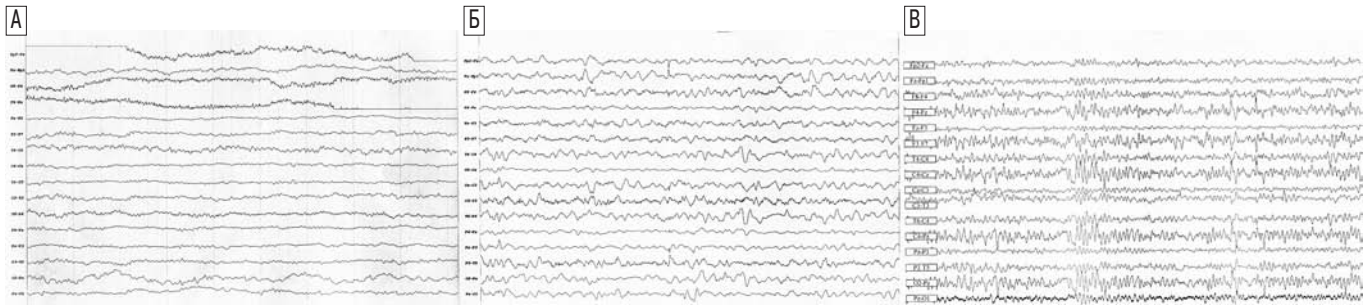


рис. 3: Динамика ЭЭГ у больной Л. в постгипоксическом ДБС при целенаправленной терапии маломанифестных инфекций. Объяснение в тексте.
А – исходно; Б – через 3 недели от начала лечения; Б' – через 4 месяца от начала лечения (1,5 месяца после завершения лечения).

ми. Например, на ЭЭГ в случаях исходно низкой биоэлектрической активности (БЭА) в ходе лечения регистрировались ее временное ухудшение в виде появления быстрых форм активности с последующей тенденцией к нормализации. Положительная динамика коммуникативной активности по шкале LCS достоверно ($p < 0,05$) сопровождалась улучшением энергетического метаболизма мозга (скорости метаболизма глюкозы) в отдельных областях его снижения по данным ПЭТ.

При оценке отдаленных результатов лечения 32 пациентов (по данным анамнеза от 6 месяцев до 2 лет, Glasgow Outcome Scale), выявлено, что отдаленные результаты также сохранялись достоверно ($p < 0,05$) лучшими у пациентов, имевших за 1–3 месяца лечения прирост (положительную динамику) показателей по шкале LCS, (рис. 2Б). Это свидетельствует в пользу «продленного» клинического эффекта от санации ММИ в ЦНС, так как «ближайшая» положительная динамика по шкале LCS была достоверно лучше в основной группе пациентов (рис. 2А).

В качестве иллюстрации эффекта целенаправленной санации ММИ (основная группа) приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Л., 27 лет, постгипоксическое ДБС (вегетативное состояние) 6 месяцев, до госпитализации в ИМЧ РАН

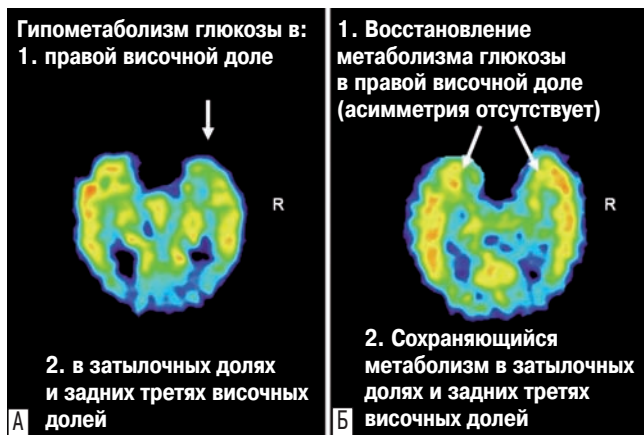


рис. 4: Изменение метаболизма глюкозы в головном мозге по данным ПЭТ у больной Л. в постгипоксическом ДБС при целенаправленной терапии маломанифестных инфекций. Объяснение в тексте.

А – исходно; Б – через 4 месяца от начала лечения (1,5 месяца после завершения лечения).

получала фармако-нейровосстановительное и симптоматическое лечение.

При первичном обследовании: состояние пациентки по LCS оценивалось в 18 баллов; выявлены: олигоклональный IgG и ламбда-свободные легкие цепи в ликворе, *S. pneumoniae* и *B. fragilis* в ликворе и крови, *HHV-6* в крови. На ЭЭГ (рис. 3А) регистрировалась низкоамплитудная БЭА с амплитудой 5–10 мкВ. При ПЭТ выявлен гипометаболизм глюкозы в правой височной доле, а также в затылочных долях и задних третях височных долей (рис. 4А).

Через 3 недели целенаправленного лечения состояние пациентки по LCS стало 30 баллов. На ЭЭГ (рис. 3Б) – выросла амплитуда БЭА, увеличились выраженность медленной активности тета и дельта диапазона во всех отведениях, появилась эпилептиформная активность, преимущественно в правой височной и височно-затылочной областях.

Через 4 месяца от начала наблюдения (1,5 месяца после завершения лечения) состояние пациентки по LCS составило 42 балла. Инфекционные возбудители и маркеры иммунопатологических процессов в ликворе и крови не определялись. На ЭЭГ (рис. 3В) исчезла медленная активность, появился достаточно выраженный альфа-ритм 11 Гц. Деформированные комплексы эпилептиформной активности больше отмечены от правой височно-теменной области. По данным ПЭТ (рис. 4Б) выявлено улучшение: увеличение скорости метаболизма глюкозы в правой височной доле.

Через 8 месяцев: инфекционные возбудители и маркеры иммунопатологических процессов в ликворе и крови не обнаружены.

Обсуждение

У больных в посткоматозных ДБС невоспалительной этиологии (ЧМТ, гипоксия, метаболические нарушения) и без иммунных заболеваний в анамнезе, маркеры демиелинизирующего процесса и/или различных васкулитов и васкулопатий допустимо соотнести с реакцией организма на поврежденную нервную/сосудистую ткань [4]. Однако, поскольку выявляемый иммунопатологический синдром перекрестно включает маркеры различных заболеваний (нередко по отдельности расцениваемых как аутоиммунные), а изменение и последующая нормализация его показателей происходила на фоне санации от ММИ, логично предположить их значимую связь. Установленный факт,

что на фоне элиминации ММИ, протекающих со скрытым воспалительным процессом с вовлечением иммунопатологического компонента, наряду с положительной динамикой неврологического статуса отмечалось улучшение энергетического метаболизма головного мозга (по данным ПЭТ), а также результаты морфологических исследований могут служить доказательством реализации этих процессов в ЦНС (вероятно, параллельно с другой локализацией). На основании частой встречаемости ММИ с латентными воспалительными процессами и иммунопатологическим компонентом в ЦНС при невоспалительных ДБС, мы предполагаем закономерность этой патологии при длительной болезни мозга.

Изучается возможная роль ММИ в развитии рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, иммунопатологических заболеваний сосудов, атеросклероза и других заболеваний [2, 9, 12, 14, 19, 22, 25, 26]. Возражения отдельных авторов против участия ММИ (в частности, *S. pneumoniae*) в развитии церебральной патологии во многом обусловлены или низкой частотой их выявления в ликворе и других биологических материалах с помощью метода ПЦР, или, напротив, их выявлением при различных патологических процессах [18, 20, 26]. Так, по нашим наблюдениям, у больных в ДБС инфицированность *S. pneumoniae* (66% серопозитивных пациентов) сопоставима с результатами ряда исследований по рассеянному склерозу (47–100%) и церебрососудистым заболеваниям (до 46,6%) [26]. Нами выявлены прямая достоверная связь между наличием *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови и демиелинизирующим процессом в ЦНС и тенденция связи с сосудистой патологией. Однако в половине случаев мы определяли микст-хламидийную инфекцию, чаще выявляли *S. trachomatis* (81% серопозитивных пациентов) и, кроме того, диагностировали комплекс других инфекционных патогенов. Это в настоящее время затрудняет проведение сопоставлений.

Предположительно *Chlamydia spp.* длительно персистирует [10] в клетках «здорового организма», что возможно вследствие бессимптомного перинатального инфицирования и перенесенных респираторных заболеваний. Затем, на фоне повреждения вещества и сосудов головного мозга, стресса, иммунодефицита, прогрессирующего нейродистрофического синдрома и других причин происходит активация патогена. Возможно, развитие иммунопатологических процессов затрудняет выход возбудителя из инфицированной клетки. Возможно, такое недоступное для диагностики культуральным и/или ПЦР методами «завуалированное» состояние *Chlamydia spp.* является хроническим и часто встречающимся при иммунопатологическом синдроме, что может объяснить неоднозначность литературных данных. При этом появление определяемого культуральным и ПЦР методами возбудителя можно рассматривать как обострение заболевания, которое связано с тяжелыми поражениями головного мозга у наших пациентов.

Полученные результаты указывают на то, что при диагностике ММИ в ЦНС (особенно *Chlamydia spp.* и ее «завуалированных» форм) целесообразно ориентироваться не только на определение самого возбудителя и/или его микробных ассоциантов, но и на выявление «перекрестного» иммунопатологического синдрома.

По современным представлениям нейрофизиологии «выход» пациента из ДБС (вегетативного, малого) на более высокий уровень сознания реализуется при «разбалансировке» устойчивого патологического состояния (УПС)

мозга (Н.П. Бехтерева), сформировавшегося в головном мозге под воздействием первичного повреждающего фактора (травма, гипоксия) и затем закрепившегося под воздействием других факторов повреждения в ходе болезни мозга [1, 3].

Нейрофизиологические и неврологические признаки, наблюдаемые при выходе пациентов из вегетативного состояния на более высокий уровень сознания при различных методах непосредственного воздействия на структуры ЦНС [5, 6, 24], оказались сопоставимы с полученными нами в ходе целенаправленного лечения ММИ у больных основной группы. В процессе лечения нами наблюдались нейрофизиологические признаки дестабилизации УПС, такие как возникновение патологических форм БЭА головного мозга при улучшении уровня сознания пациентов, когда область «раздражения» на ЭЭГ в дальнейшем проявилась областью восстановления энергетического метаболизма (по ПЭТ), показанные на клиническом примере. Следует отметить, что соотносимо «дестабилизировались» клинико-лабораторные показатели (появление в ликворе и крови ранее «завуалированных» возбудителей и временное усугубление иммунопатологического синдрома). Факт, что улучшение уровня коммуникативной активности сопровождалось улучшением энергетического метаболизма мозга в отдельных областях его снижения (по ПЭТ), соответствует признакам «разбалансировки» УПС мозга больных в ДБС [3]. Клиническим подтверждением того, что ММИ-воспалительные процессы служат дополнительным повреждающим фактором, «закрепляющим» УПС мозга при ДБС служат ближайшие результаты лечения (улучшение психоневрологического статуса у больных, получавших целенаправленное лечение от ММИ – основная группа – по сравнению с группой контроля), и прямая связь этих результатов с отдаленными результатами (по данным катамнеза). Очевидно, что многие аспекты проблемы требуют своего дальнейшего изучения.

Учитывая динамику результатов ПЭТ исследования у больных основной группы, следует отметить, что ПЭТ с оценкой энергетического метаболизма, вероятно, может применяться как ориентировочный метод визуализации латентных инфекционно-воспалительных процессов. Это представляется важным, поскольку МРТ для этой патологии оказалась не достаточно информативной. Однако это предположение также требует дальнейшего изучения и сопоставлений.

Вывод

У больных в посткоматозном ДБС невоспалительной этиологии в веществе и сосудах головного мозга развивается латентный воспалительный процесс с иммунопатологическим компонентом, ассоциированный с *Chlamydia spp.* и другими ММИ. Он служит фактором дополнительного повреждения, закрепляющим устойчивое патологическое состояние ЦНС, что целесообразно учитывать при разработке тактики лечения этих больных.

Выражаем благодарность доценту Северо-Западного Государственного медицинского университета О.А. Клиценко за участие в статистическом анализе результатов.

Работа поддержана программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

Список литературы

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг. 2 изд. перераб и дополн. Л.: Наука, 1988.
2. Вайншенкер Ю.И., Ивченко И.М., Нуралова И.В. и др. Хроническая хламидийная инфекция как причина демиелинизации и васкулита центральной нервной системы. Некоторые аспекты диагностики. Вестник СПб университета Серия 11 Медицина 2009; 1: 91–98.
3. Вайншенкер Ю.И., Ивченко И.М., Коротков А.Д. и др. Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния. Физиология человека 2010; 1: 138–141.
4. Горбунов В.И. Иммунные нарушения. В кн: Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. (ред.) Нейротравматология справочник. М.: ИПЦ Вазар-ферро, 1994: 78–80.
5. Климаш А.В. Чрезликовная электростимуляция головного мозга у больных с посттравматическим вегетативным статусом (теоретические предпосылки, предварительные результаты). Вopr. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2009; 4: 36–42.
6. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. СПб, 2004.
7. Лисяный Н.И., Руденко В.А., Маркова О.В. и др. Системные и регионарные нейроиммунные процессы при очаговых поражениях ЦНС. Физиология человека 2000; 1: 92–99.
8. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2005.
9. Серопегин А.Д., Одинак М.М., Михайленко А.А. Хламидийные поражения нервной системы. Военно-медицинский журнал 2006; 11: 36–41.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинкоморфологических сопоставлений): рук. для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2002.
11. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2005.
12. Balin B.J., Appelt D.M. Role of infection in Alzheimer's disease. J Am Osteopath Assoc. 2001; 101: 1–6.
13. Borer-Alafi N., Gil M., Sazbon L., Korn C. Loewenstein Communication Scale for the minimally responsive patients. 2002; 16: 593–609.
14. Byrne G.I, Ojcius D.M. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. Nat Rev Microbiol. 2004; 2: 802–808.
15. Clark D. Human Herpesvirus Type 6 and Multiple Sclerosis. Herpes. 2004; 11: 112A–119A.
16. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: practical scale. Lancet. 1975; 1: 480–484.
17. Levitt D., Danen R., Levitt P. Selective infection of astrocytes by Chlamydia trachomatis in primary mixed neuron-gial cell cultures. Infect Immun. 1986; 54: 913–916.
18. Lindsey J., Patel S. PCR for bacterial 16S ribosomal DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler. 2008; 14: 147–152.
19. MacIntyre A., Abramov R., Hammond C.J. et al. Chlamydia pneumoniae infection promotes the transmigration of monocytes through human brain endothelial cells. J Neurosci Res. 2003; 71: 740–750.
20. Regan M.J., Wood B.J., Hsieh Y.H. et al. Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1056–1060.
21. Socan M., Ravnik I., Bencina D. et al. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for Mycoplasma pneumoniae. Clin Infect Dis. 2001; 32: 31–35.
22. Stratton Ch. W., Wheldon D.B. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydia pneumoniae. Trends in Microbiology. 2006; 14 (11): 474–479.
23. Studahl M., Hagberg L., Rekdar E., Bergström T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-herpesviruses. Scand J Infect Dis. 2000; 32: 237–248.
24. Tsubokawa T., Yamamoto T., Katayama Y. et al. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. Brain Injury. 1990; 4: 315–327.
25. Wagner A.D., Gerard H.C., Fresemann T. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1543–1551.
26. Yucesan C., Sriram S. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system. Curr Opin Neurol. 2001; 14: 355–359.

Infectious factors of the brain damage in the long-term unconscious states

J.I. Vaynsenker, I.M. Ivchenko, V.A. Zinserling, A.D. Korotkov, L.A. Melucheva, G.V. Kataeva, S.V. Lapin, I.V. Nuralova, O.V. Khlopunova,
L.A. Beresina, L.B. Kulyashova, A.A. Vyazovaya, O.V. Kalinina, S.V. Medvedev

*N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain RAS (St. Petersburg);
State University, Medical Faculty;
Molecular medicine center of I.P. Pavlov Medical University;
Military Medical Research Institute;
St. Petersburg Pasteur Institute*

Keywords: vegetative state, immunopathological process in the CNS, infections in immunodeficient state, Chlamydia spp. infection of the CNS, PET.

Serial immunological and neurologic evaluation, and testing for infections was performed in 32 patients (m – 23, f – 9, 14–58 years) with chronic non-inflammatory unconscious states. The main group of patients (n=18) received treatment for subclinical infections and other infectious agents revealed. Treatment in the control group (n=14) was targeted only on community-acquired and nosocomial microbiota. Markers of inflammatory intrathecal response of the central nervous system (CNS) were found in 88% (28/32) patients, and this was associated with *Chlamydia spp.* in cerebrospinal fluid (CSF) and/or blood ($p < 0.01$). Markers of various immunopathological vasculites/vasculopathies were revealed in 84% patients (27/32), and the tendency of their interrelation with *Chlamydia spp.* in comparison with other subclinical infections was found. In some cases clinical data was confirmed by autopsy results. In the main group of patients during treatment we found the changes of structure of immunopathological syn-

drome and appearance in the CSF and/or blood of previously undiagnosed subclinical infections with further sanitation of latent inflammatory process. It was accompanied by neurophysiological signs of "disbalance" of a stable pathological condition with improvement of brain metabolism according to PET data. In the control group the specified changes were not found, and the short-term and long-term results of treatment were worse. The obtained data showed that in patients with chronic non-inflammatory unconscious states in the substance and in the vessels of brain develops latent inflammatory process with immunopathological component associated with *Chlamydia spp.* and other subclinical infections. It appears to be the factor of additional brain damage that consolidates the pathological condition in CNS. It is reasonable to consider this process during elaboration of tactics of treatment for these patients.

Контактный адрес: Вайншенкер Юлия Исааковна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейровизуализации, врач-невролог отделения анестезиологии–реанимации ИМЧ РАН. 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12-а. Тел.: +7 (812) 234-12-69;
e-mail: juliavajn@mail.ru;

Ивченко И.М. – зав. отделением анестезиологии-реанимации ИМЧ РАН;

Цинзерлинг В.А. – зав. лаб. патоморфологии и цитологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,

Коротков А.Д. – науч. сотр. лаб. нейровизуализации ИМЧ РАН;

Мелючева Л.А. – ст. науч. сотр. лаб. стереотаксических методов исследования ИМЧ РАН;

Катаева Г.В. – заместитель директора по научной работе ИМЧ РАН;

Лапин С.В. – зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-метод. центра по молекулярной медицине ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Нуралова И.В. – ст. науч. сотр. лаб. хламидиозов и риккетсиозов Научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ;

Хлопунова О.В. – науч. сотр. бактериологической лаб. Научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ;

Кулешова Л.Б. – вед. науч. сотр. лаб. иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Вязовая А.А. – ст. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Калинина О.В. – вед. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Медведев С.В. – чл.-корр. РАН, директор ИМЧ РАН.