

Ю.И. Вайншенкер, Ю.А. Неустроева

**ХРОНИЧЕСКАЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЦНС КАК ПРИЧИНА
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И.П.Павлова*

Реферат. Изучалась роль хронической хламидийной инфекции ЦНС как фактор развития демиелинизирующего поражения головного мозга. Обследованы в динамике 22 неврологических и нейрохирургических пациентов с хронической хламидийной инфекцией в ликворе. На этих этапах у всех пациентов определяли хламидии и другие возможные бактериальные и вирусные ассоцианты, а также одновременно олигоклональные IgG и свободные легкие цепи в ликворе и сыворотке крови исходно, на фоне лечения и после него. В наших наблюдениях у больных с Chlamidia pneumoniae исходно олигоклональные полосы не обнаружены, а хламидийные ассоцианты — вирусы герпетической группы и Bacteroides fragilis в ликворе и в других биологических средах не коррелировали ни с олигоклональными полосами, ни со свободными легкими цепями. Исходя из полученных результатов, хроническое инфицирование *Clamidia trachomatis* головного мозга может сопровождаться воспалительно-демиелинизирующим процессом. Определение олигоклональных полос и свободных легких цепей целесообразно использовать как дополнительный диагностический критерий при хламидийной инфекции ЦНС.

Ю.И. Вайншенкер, Ю.А. Неустроева

**БАШ МИЕНЕ• ДЕМИЕЛИНИЗИРЛАНГАН ЗАРАРЛАНУ
С•Б•БЕ БУЛАРАК ҮЗ•К НЕРВ СИСТЕМАСЫНЫ•
ХРОНИК ХЛАМИДИЯ ИНФЕКЦИЯСЕ**

Үз•к нерв системасыны• хроник хламидия инфекциясе роле баш миене• демиелинизирланган заарллану үсеше факторы буларак өйр•нелг•н. Цереброспиналь сыекчада хроник хламидия инфекцияле нейрохирургик h•м неврологик авырулы 22 пациент динамикада тикшерелг•н. • леге этапларда барлық авыруларда да хламидия h•м башка бактериаль h•м вируслы ассоциантлар, шулай ук кан сүләнд h•м цереброспираль сыекчада бер үк вакытта олигоклональ IgG h•м ирекле •и•ел чылбыр булуы ачыкланган. Аларны үз•к нерв системасында хламидия инфекциясе вакытында ёст•м• диагностик критерий буларак файдалану максатка ярапшы.

Yu.I. Vainshenker, Yu.A. Neustroeva

**CHRONIC CHLAMIDIA INFECTION OF CNS AS A CAUSE
OF DEMYELINIZING CEREBRAL LESION**

A role of chronic chlamidia infection (CCI) of CNS as a factor, causing demyelinizing lesion of brain was studied. There were dynamically investigated 22 neurologic and neurosurgery patients with CCI in liquor. At all stages in all patients were

found chlamydium and other viruses and bacteria, as well as oligoclonal IgG and free light chains in liquor and blood serum initially, during therapy and after it. According to our observations in patients with *Chlamidia pneumoniae* oligoclonal strips were not found initially, and chlamidia associants-viruses of herpetic group and *Bacteroides fragilis* in liquor and other biological mediums did not correlate neither with oligoclonal strips nor with free light chains. The obtained results show that chronic infectioning *C.tr* of brain can be accompanied by inflammatory-demyelinating process. Defining of oligoclonal strips and free light chains can be used as an additional diagnostic criteria in chlamidium infection of CNS.

При наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса головного мозга, наряду с выявлением возбудителя, необходимым условием адекватного лечения является уточнение патогенеза заболевания. Одним из признаков патологических сдвигов гуморального звена иммунитета в пределах нервной системы при демиелинизирующих заболеваниях служит выявление олигоклональных IgG, так называемых олигоклональных полос (ОП) и свободных легких цепей (СЛЦ) в ликворе и сыворотке крови. Для одних хронических нейроинфекций (нейросифилис, нейроборрелиоз и др.) связь возбудителя с продукцией ОП доказана, для других — обсуждается. В литературе часто дискутируется вопрос о *Chlamidia pneumoniae* (*C. pn*) как о возможном участнике или инициаторе рассеянного склероза, но характер ее воздействия на мозговые клетки окончательно не выяснен. Хроническое поражение головного мозга *Chlamidia trachomatis* (*C. tr*) изучено еще менее [2, 3, 4, 5, 7].

ХРОНИЧЕСКАЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЦНС КАК ПРИЧИНА ДЕМЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Целью исследования стало изучение роли хронической хламидийной инфекции ЦНС в развитии демелинизирующего поражения головного мозга.

Было проведено комплексное неврологическое, инфекционное и иммунологическое обследование 22 пациентов с вялотекущей хламидийной инфекцией в ликворе, выявленной при перинатальном цереброорганическом синдроме (у 7), последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы (у 9), психопатологическом синдроме (у 6), находившихся на лечении в клинике ИМЧ РАН. Средний возраст пациентов — 24 года (от 14 до 47 лет), мужчин — 18, женщин — 4. У всех 22 па-

цепной реакции и культурологически (с последующим определением чувствительности к антибиотикам для подбора эффективной антихламидийной терапии). В качестве исследуемого материала были использованы ликвор, кровь, соскобы из слизистых оболочек носоглотки, глаз, уретры и влагалища. Для диагностики ОП был применен метод изоэлектрофокусирования, СЛЦ κ и СЛЦ λ определяли с помощью иммуноферментного анализа. Курс антихламидийной терапии составлял не менее 21 дня. Статистическую достоверность результатов оценивали с помощью однофакторного дисперсного анализа для несвязанных выборок и критерия Мак-Немара.

Таблица 1

Хламидийно-ассоциированная нейроинфекция и результаты иммунологического исследования до антихламидийной терапии

Число больных/ клинический материал	Возбудитель число выявленных случаев				Олигокл Ig				СЛЦ κ абс. значения		СЛЦ λ абс. значения	
	C. tr	C. pn	B.fr	VH	ликв.		с/крови		ликв. 0—0,5	с/крови 5—40	ликв. 0—0,01	с/крови 10—50
					+	-	+	-				
n=8	Ликвор	8	1*	4	3				8	0,677±0,431	50,113±19,082	0,041±0,039
	Кровь	3	—	2	5	8	—	—	—	0,296±0,172	33,105±13,087	0,013±0,012
	Другие	5	1*	3	5				—	2,096±1,441		
n=4	Ликвор	4	—	3	—				—			
	Кровь	2	—	—	1	4	—	4	—			
	Другие	4	—	2	4				—			
n=2	Ликвор	—	2	1	1				2	0,036±0,011	16,46±2,42	0,002±0,001
	Кровь	—	2	—	—	—	2	—	—	0,723±0,207		
	Другие	—	2	1	1				—			

Для представления вариабельности данных СЛЦ использовали стандартное отклонение,
+/- наличие /отсутствие олигоклональных IgG (ОП), с/крови — сыворотка крови,

*У одного больного выявлены C.tr и C.pn.

циентов выявление хламидий, а также возможных сопутствующих бактериальных и вирусных инфекционных возбудителей проводилось в 3 этапа: до начала антихламидийной терапии, на фоне лечения и после окончания терапевтического курса. Одновременно с инфекционным проводили иммунологическое исследование: выявляли ОП и свободные легкие цепи κ и λ (СЛЦ κ , СЛЦ λ) в ликворе и сыворотке крови. Иммунологические маркеры были определены у 14 пациентов до начала лечения, у 10 больных на фоне лечения и у 7 после его окончания. 3 пациентов обследовали на протяжении всех трех диагностических этапов, 3 — на первом и третьем этапах лечения. Возбудителей выявляли методом полимеразной

цепной реакции и культурологически (с последующим определением чувствительности к антибиотикам для подбора эффективной антихламидийной терапии). В качестве исследуемого материала были использованы ликвор, кровь, соскобы из слизистых оболочек носоглотки, глаз, уретры и влагалища. Для диагностики ОП был применен метод изоэлектрофокусирования, СЛЦ κ и СЛЦ λ определяли с помощью иммуноферментного анализа. Курс антихламидийной терапии составлял не менее 21 дня. Статистическую достоверность результатов оценивали с помощью однофакторного дисперсного анализа для несвязанных выборок и критерия Мак-Немара.

До лечения (табл. 1) из 12 больных с C.tr у 8/12 (67%) пациентов ОП были определены только в ликворе, что считают положительным тестом на ОП, свидетельствующим об интракраниальном синтезе молекул иммуноглобулинов, являющимся

результатом реакции местного гуморального звена иммунной системы в процессе острой воспалительной демиелинизации. У 4/12 (33%) больных ОП обнаружены в ликворе и сыворотке крови (одинаковое число полос с ликвом), что характерно для генерализованных процессов с вовлечением гематоэнцефалического барьера [2]. У 2 пациентов с C.pn ОП в ликворе и сыворотке крови не было, что может наблюдаться как при остром воспалительном заболевании, например менингите, так и в норме. Таким образом, у всех исходно обследованных пациентов с C.tr определялись ОП.

исходно выявленной C.tr как возбудителя в ликворе и других клинических материалах, так и ОП в ликворе и в сыворотке крови не нашли. Различия между группами больных с C.tr до, на фоне и после лечения (табл. 1, 2, 3) были более выраженным, чем случайные различия внутри каждой группы ($p<0,01$). Таким образом, ОП, выявленные при наличии C.tr в пределах нервной системы (табл. 1, 2), регрессировали на фоне антихламидийной терапии ($p<0,05$), что, вероятно, обусловлено их связью с C.tr. Отметим, что в наших наблюдениях наличие VH и B.fr в исследуемых клинических материалах не было

Хламидийно-ассоциированная нейроинфекция и результаты иммунологического исследования на фоне антихламидийной терапии

Число больных/ клинический материал	Возбудитель число выявленных случаев				Олигокл Ig				СЛЦ к абс. значения		СЛЦ л абс. значения	
	C. tr	C. pn	B.fr	VH	ликв.		с/крови		ликв. 0—0,5	с/крови 5—40	ликв. 0—0,01	с/крови 10—50
					+	-	+	-				
n=4	Ликвор	2	1*	—	—				4	0,579±0,550	30,95±13,05	0,027±0,025
	Кровь	1	—	—	2	4	—	—	4			2,066±1,929
	Другие	—	—	—	1							
n=6	Ликвор	4	—	4	—				6	0,084±0,072	96,023±87,61	0,014±0,013
	Кровь	3	—	1	2	—	6	—	6			1,649±1,601
	Другие	2	—	1	5							

* У одного больного выявлены C. tr и C.pn.

Хламидийно-ассоциированная нейроинфекция и результаты иммунологического исследования после эффективной антихламидийной терапии

Число больных/ клинический материал	Возбудитель число выявленных случаев				Олигокл Ig				СЛЦ к абс. значения		СЛЦ л абс. значения	
	C. tr	C. pn	B.fr	VH	ликв.		с/крови		ликв. 0—0,5	с/крови 5—40	ликв. 0—0,01	с/крови 10—50
					+	-	+	-				
n=7	Ликвор	—	—	1	1				7	0,022±0,021	17,684±8,396	0,0021±0,002
	Кровь	—	—	1	2	—	7	—	7			1,003±0,047
	Другие	—	—	—	3							

Проведенное иммунологическое обследование (табл.2) 10 больных с C.tr на фоне терапии показало положительный тест на ОП у 4/10(40%), но только у 2 из них в ликворе были выделены C.tr (у одного — C.tr + C.pn). У 6/10(60%) больных ОП в ликворе и в сыворотке крови не нашли, однако у 4 из них в ликворе были выявлены C. tr. Иными словами, на фоне незавершенного лечения видимой связи между наличием в ликворе C.tr и снижением продукции ОП не отмечалось, возможно, ввиду малочисленности групп.

После эффективного антихламидийного лечения (табл. 3) у всех 7/7(100%) больных с

связано с выявлением ОП (табл. 1, 2, 3), однако данный аспект требует дальнейших исследований.

При анализе полученных результатов исследования СЛЦ к и СЛЦ л в ликворе и сыворотке крови были выявлены некоторые тенденции, несмотря на значительный разброс показателей и малое число проведенных исследований. Так, у больных с C.tr при наличии ОП до и на фоне лечения (табл. 1, 2) в среднем выявлялся в 10 раз превышавший норму уровень СЛЦк и СЛЦл в ликворе, также свидетельствовавший о возможном местном иммунном ответе в результате хронического инфицирования C.tr. При сохра-

ХРОНИЧЕСКАЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЦНС КАК ПРИЧИНА ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

няющимся инфекционном процессе, обусловленном C.tr, как при наличии ОП параллельно в ликворе и в сыворотке крови (табл. 1), так и при их отсутствии (табл. 2) уровень СЛЦ в ликворе в среднем умеренно превышал норму или находился в ее пределах. При элиминации C.tr (табл. 3) уровень СЛЦ снижался (СЛЦ к — в 4 раза и СЛЦ л — в 7 раз), приближаясь к нижней границе нормы. Аналогичны последнему были уровни СЛЦ в ликворе у больных с C.pn до лечения без наличия ОП (табл. 1). При воспалительном процессе головного мозга СЛЦ к в сыворотке крови неубедительно превышал норму, а уровень СЛЦ л был ниже нормы; на фоне лечения C.tr их значения уменьшались (табл. 1, 2, 3).

Как указывалось выше, ОП и СЛЦ являются признаками патологических сдвигов гуморального звена иммунитета в пределах нервной системы при демиелинизирующих заболеваниях [2]. В наших наблюдениях ОП и СЛЦ были выявлены у всех больных с хроническим инфицированием C.tr головного мозга до проведения антихламидийной терапии, но после полной элиминации возбудителя из ЦНС они уже не определялись, что указывает на вероятное участие C.tr в выявленном демиелинизирующем процессе. Так, при черепно-мозговой травме демиелинизация может иметь травматический генез, но факт ее купирования на фоне антихламидийной терапии свидетельствует в пользу триггерной роли хламидий в демиелинизирующем процессе у больных данной группы. В то же время полученные результаты не позволяют с уверенностью представлять себе патогенез демиелинизации, вызванной хламидийной инфекцией. Возможны как воспалительный и иммунный механизмы, так и непосредственное прямое влияние C. tr на микроглиальные клетки и олигодендроциты в результате их инфицирования [5, 6, 7]. Могут иметь значение опосредованное токсическое воздействие патогена и длительность его существования в ЦНС, а также ряд провоцирующих факторов.

Выявленные у больных возбудители — ассоцианты хламидийной инфекции (VH и B.fr) — при их нахождении в ликворе и/или в других биологических средах убедительно не влияли на продукцию ОП, однако это требует более

углубленного исследования. У больных с C.pn признаков демиелинизации обнаружено не было, однако с учетом числа пациентов (2) и литературных сведений данный вопрос также нуждается в дальнейшем изучении [4, 7].

Формы существования хламидий — внутриклеточных бактерий с оригинальным циклом развития, склонностью к персистированию и образованию L-форм обуславливают трудности при их выявлении и лечении [1, 6]. Для диагностики и оценки эффективности лечения хронического хламидийного поражения ЦНС, наряду с выделением возбудителя во всех клинических материалах, целесообразно определять ОП и СЛЦ в ликворе и сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Лященко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции руководство для врачей. — СПб, 2003.
2. Anderson M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry . — 1994. — Vol. 57. — № 8. — P. 897—902.
3. Clark D. // Herpes. — 2004. — Vol. 11. — Sup. 2. — P. 112A—119A.
4. Derfuss T, Gyrkov R, Bergh F.T, Goebels R. et al. // Brain. — 2001.— Vol. 124. — № 7.— P. 1325—1335.
5. Levitt D., Danen R., Levitt P. // Infection and Immunity. — 1986. - Vol. 54. — №3. — P. 913—916.
6. Stephens R.S. // Trends Microbiol. — 2003. — Vol. 11. — № 1. — P. 44—51.
7. Stratton C.W., Mitchel W.M., Striam S./Ed./ Does Chlamidia pneumoniae play a role in the pathogenesis of multiple sclerosis? // J. Med. Microbiol. — 2000. — Vol.49. — P.1—3.

Поступила 28.02.07.