

47. *Winstein K.* Biogen Cites New Setback for MS Drug // Wall Street Journal. — 16 December. — 2008. — D2.
48. *Wysowski D., Bozic C.* Natalizumab's Risk Minimization Action Plan and Risk Management Plan. Food and Drug Administration's Peripheral and Central Nervous System // Drug Advisory Committee meeting? Gaithersburg, Maryland. — 2006.
49. *Yang W., Beaudoin E.L., Lu L.* et al. Chimeric immune receptors (CIRs) specific to JC virus for immunotherapy in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) // Int Immunol. — 2007. — Vol. 19. — P. 1083–1093.
50. *Zheng H.Y., Takasaka T., Noda K.* et al. New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Gen Virol. — 2005. — Vol. 86. — P. 2035–2045.
51. *Zu Rhein G.M., Chou S.-M.* Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease // Science. — 1965. — Vol. 148. — P. 1477–1479.

Глава 4

Герпетическая инфекция нервной системы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Герпетическая инфекция — одна из самых распространенных в мире. Инфицирование вирусом герпеса (ВГ) 1-го типа, например, происходит у большинства людей в возрасте до 6 лет, а после 18 лет составляет 80–95%. Персистенция вирусов простого герпеса (ВПГ) в тригеминальном ганглии выявляется у 18% лиц в возрасте до 20 лет и у 100% — после 60 лет, при этом у 20% инфицированных наблюдаются различные симптомы заболевания.

После 18 лет инфицированность вирусом Эпштейна–Барр составляет 85%, ВГ7 — 87%, антитела к цитомегаловирусу выявляются у 60–100%, а ВГ6 — у 60–96% взрослых лиц. Из 80 известных в настоящее время представителей семейства герпетической группы 8 типов патогенны для человека, причем каждый из них может вызвать поражение нервной системы (табл. 4.1).

Развитие клинической картины заболевания возможно:

- при первичном инфицировании;
- при реактивации возбудителя, персистирующего в клетках макроорганизма;

• вследствие суперинфекции при повторном инфицировании более вирулентным штаммом.

Таким образом, герпетическая инфекция — **хроническое вирусное инфекционное заболевание** с активацией патологического процесса после длительной персистенции возбудителя. В единичных случаях возможны манифестные клинические проявления с последующей пожизненной персистенцией возбудителя.

Отличительные черты герпес-вирусов человека — тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции.

Особенностью данного семейства является способность к периодической активации с характерными для каждого вида вируса клиническими манифестациями при пожизненной персистенции. Заболевания, вызываемые вирусами герпеса, могут протекать локализовано или в виде генерализованной герпетической инфекции.

Семейство герпес-вирусов подразделяется на 3 подсемейства: α , β и γ . Все 8 типов вирусов герпеса являются ДНК-содержащими с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии. Подсемейство **α -герпес-вирусы** включает **герпес-вирусы** HSV-1, HSV-2 и VZV, имеющие короткий цикл репликации (менее 24 ч), обладающие цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Репродукция α -герпес-вирусов протекает в различных типах клеток, вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в сенсорных ганглиях.

β -герпес-вирусы (CMV, HHV-6, HHV-7) репродуцируются медленно (цикл репликации более 28 ч), поражают различные виды клеток и могут вызывать их лизис спустя несколько дней. Они могут оставаться латентными в секреторных железах, лимфорегикулярных тканях, почках и других органах. **γ -герпес-вирусы** (EBV и HHV-8) представлены лимфотропными вирусами, длительно персистирующими в лимфоцитах, которые могут трансформировать, вызывая лимфомы, саркомы (лимфома Беркитта и др.). Некоторые представители вызывают инфекцию с разрушением клеток эпителия и фибробластов.

В таблице 4.1 представлены известные в настоящее время системные заболевания герпетической этиологии и формы поражения нервной системы.

Таблица 4.1. Таксономия семейства 00.031. *Herpesviridae*. Системные проявления герпетической инфекции и формы поражения нервной системы

Подсемейство	Род	Вид	Системные проявления герпетической инфекции	Формы поражения нервной системы
00.031.1. <i>Alphaherpesviridae</i>	00.031.1.01. <i>Simplexvirus</i>	00.031.1.01.003. <i>Human herpesvirus 1</i> (HHV-1)	Стоматит, гингивит, поражение кожи лица и рук	Энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, миелит, неврит, радикулит, полиневропатия
	00.031.1.02. <i>Varicellovirus</i>	00.031.1.01.004. <i>Human herpesvirus 2</i> (HHV-2) 00.031.1.02.015. <i>Human herpesvirus 3</i> (<i>Varicella-zoster virus</i>) (HHV-3)	Генитальный герпес, рак шейки матки Опоясывающий герпес, ветряная оспа	Энцефалит у новорожденных и взрослых, рецидивирующий радикулит Невропатии, невралгии, плекопатии, полиневропатии, миелит, менингит, энцефалит, вентрикулит, васкулит, инсульт
	00.031.2.01. <i>Cytomegalovirus</i>	00.031.2.01.004. <i>Human herpesvirus 5</i> (<i>Human cytomegalovirus</i>) (HHV-5)	Инфекционный мононуклеоз, скарлатина, ретинит, пневмония, гепатит, склерозирующий холангиолит, нефрозонефрит, эрозивный эзофагит, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома	Энцефалит, миелит, синдром Гийена-Барре
00.031.2. <i>Betaherpesviridae</i>	00.031.2.03. <i>Roseolavirus</i>	00.031.2.03.001. <i>Human herpesvirus 6</i> (HHV-6)	Экзантема у детей раннего возраста, синдром хронической усталости	Энцефалиты у детей и взрослых, синдром хронической усталости

Подсемейство	Род	Вид	Системные проявления герпетической инфекции	Формы поражения нервной системы
Gammaherpesviridae 00.031.3.		00.031.2.03.002. <i>Human herpesvirus 7</i> (HHV-7)	Лимфопролиферативные заболевания [у больных синдром приобретенного иммунодефицита (СПИДом)], тонзиллит	Энцефалит, энцефалопатия, миелит, полиневропатия, синдром хронической усталости
	00.031.3.01. <i>Lymphocryptovirus</i>	00.031.3.01.005. <i>Human herpesvirus 4</i> (Epstein-Barr virus) (HHV-4)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, ворсинчатая лейкоплакия языка	Энцефалит, менингит, плексопатия, гипоталамический синдром, полиневропатия
	00.031.3.02. <i>Rhadinovirus</i>	00.031.3.02.011. <i>Human herpesvirus 8</i> (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) (HHV-8)	Саркома Капоши, болезнь Кастельмана	Лимфома мозга

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Возбудитель — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ДНК-содержащий вирус с самым коротким циклом репродукции (10 ч) из всей герпетической группы, был открыт Грютером и Ливенштейном в 1912 г.

Для этого возбудителя характерна высокая тропность к клеткам эпителия и нервной системы, выраженное цитопатическое действие, переход в латентное состояние с хроническим течением инфекции.

ВПГ устойчив к воздействию низких температур, сохраняясь даже при повторных замораживаниях, но чувствителен к высушиванию и тепловому воздействию: инактивируется при 50–56 °С в течение 30 мин, при 37 °С — в течение суток. Вирусы легко разрушаются под действием эфира, спирта и других органических растворителей, не переносят воздействия ультрафиолета и рентгеновских лучей.

ВПГ способен поражать практически все органы и системы человека.

Пути заражения: контактный, воздушно-капельный, половой, вертикальный от матери к плоду (трансплацентарный и перинатальный).

Пути проникновения в нервную систему: гематогенный, лимфогенный, нейрональный [17].

ПАТОГЕНЕЗ

Гематогенный путь. Первичное заражение происходит, как правило, в раннем детском возрасте. Входные ворота инфекции: слизистые губ, ротовой полости, конъюнктивы и гениталий. Вирус адсорбируется на поверхности клетки, клеточная оболочка образует карман, который затем превращается в вакуоль, и вирус оказывается в цитоплазме. Далее происходит дезинтеграция вирусов с освобождением нуклеиновой кислоты от внешних оболочек с последующим образованием структурных вирусных белков и нуклеиновых кислот, которые затем организуются в единые структуры — нуклеокапсиды.

Репродукция вирионов сопровождается образованием внутриядерных включений, в месте инокуляции могут образовываться везикулярные высыпания, развивается виремия. Вирус циркулирует в крови как в свободном состоянии, так и в составе форменных элементов. Большую часть ВГ несут на себе эритроциты, но он также может быть связан с лимфоцитами и моноцитами. Вирусемия обуславливает

генерализацию инфекции с последующей фиксацией вируса в чувствительных органах и тканях, в том числе печени и нервной системе. Массивный выброс возбудителей из органов в кровь приводит к вторичной вирусемии, что может сопровождаться развитием общеинфекционной симптоматики с длительностью 7–14 дней и последующим полным регрессом симптомов.

После первичного инфицирования вырабатываются антитела, которые не могут элиминировать возбудителя, имеющего внутриклеточную локализацию, и не в состоянии освободить макроорганизм от пожизненной латенции вируса. Вирус поражает нейроны чувствительных краниальных и спинальных ганглиев, фиксируется в клетках мозга. При реактивации персистирующих в головном мозге ВПГ антитела могут отчасти блокировать распространение вируса и уменьшить повреждающий эффект, но интратекальные антитела могут инициировать развитие аутоиммунного патологического процесса.

Типичным для *нейронального пути* является проникновение и движение вируса с помощью ретроградного аксонального транспорта (со скоростью до 1,5 мм/ч) или периневрально вдоль шванновских клеток по чувствительным соматическим и черепным нервам, особенно I и V парам черепно-мозговых нервов с последующей персистенцией в ольфакторной луковице и гассеровом узле.

В ЦНС вирус может проникнуть всеми тремя путями — гематогенным, *лимфогенным* и нейрональным, но особенно большое значение придается нейрональному пути. Именно периаксональный ретроградный транспорт по структурам обонятельного нерва, как полагают, определяет преимущественную локализацию вирионов в лимбической коре: в гиппокампе, островке, поясной и височных извилинах.

Вирусы адсорбируются на клеточных мембранах тропных клеток, проникают в нейроны или глиальные клетки, где репродуцируются. При репликации нуклеокапсид вируса формируется в ядре клетки, а оболочка вириона преимущественно в цитоплазме с участием мембранных элементов клетки. При этом происходит вирус-специфическое подавление синтеза клеточных белков, истощение питательных и энергетических ресурсов клетки, разрушение лизосом, выход ферментов и аутолиз. Повреждающий эффект может быть различным: от биохимических и функциональных нарушений до лизиса и гибели клеток. Возможно выживание инфицированной клетки за счет подавления транскрипции вируса.

Хронизация инфекции зависит от многих причин, в частности макрофагальная реакция с захватом не только свободных вирусов, но и вирусных частиц, связанных с клетками крови, не может обеспечить полную элиминацию вирусов, а сами макрофаги, проникая в органы и ткани, становятся причиной диссеминации возбудителя и генерализации инфекции с последующей пожизненной персистенцией возбудителя.

При персистенции вирусов в ЦНС возможна частичная экспрессия генома вируса при его репликации, в этой ситуации не происходит полноценного синтеза вирусных белков и соответственно нет репродукции полноценных вирионов. Такие белки в совокупности с возбуждающими аминокислотами и ионами калия резко снижают устойчивость нервных клеток к апоптозу.

При длительной хронической инфекции ВПГ повреждают иммунокомпетентные клетки и блокируют многие иммунные реакции. Хроническая, особенно часто рецидивирующая герпетическая инфекция, может провоцировать развитие аутоиммунных реакций с возникновением демиелинизации и васкулитов, а трансформация генетического аппарата клеток, в которых персистирует вирус, может стать причиной развития неопластического процесса.

Обычно через несколько дней после начала заражения в сыворотке крови появляются специфические антитела. При этом в течение всей последующей жизни в сыворотке крови отмечается наличие антител, которые не всегда защищают от вторичного или рецидивирующего проявления герпеса. Попадая в организм, ВПГ сохраняется на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы болезни, которые, как и при первичном герпесе, протекают с различной локализацией поражений и различной выраженностью симптомов.

Кроме антител, в патогенезе герпетической инфекции важную защитную роль играет клеточный иммунитет, при котором имеет значение адсорбция вируса на клеточных элементах, подавление репродукции вируса ИФН и другими ингибиторами, а также выведение вируса из организма различными путями.

ВПГ фиксируется на клетках эпителия слизистых оболочек благодаря вирус-специфическим рецепторам, проникает в клетки, дезинтегрируется с высвобождением нуклеиновой кислоты и оболочек с последующей репродукцией.

За счет нейротропизма ВПГ проникает через рецепторный аппарат в чувствительные волокна, иннервирующие кожу и слизистые. В пер-

вую очередь это касается ветвей тройничного нерва и обонятельных нервов. В ганглиях при проникновении вируса развивается воспалительная реакция, но образующиеся с первых же дней антитела и ИФН блокируют острую инфекцию, и вирус пожизненно существует в нервных узлах в латентном состоянии, сохраняя способность к реактивации. Нарушение равновесия между клеткой и вирусом под влиянием провоцирующих факторов приводит к увеличению репликации ВПГ и появлению клинических проявлений обострения.

Репликация вируса и цепь последующих событий идентичны при всех путях заражения (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Патогенез герпетической инфекции [16]

Поражение ЦНС может завершиться развитием острого, подострого или хронического энцефалита (рис. 4.1). Хотя клиническая форма энцефалита с бурной манифестацией симптоматики и крайне тяжелым течением называется острой, но даже в этом случае только 30% заболеваемости приходится на первичное инфицирование, а в 70% случаев речь идет о реактивации персистирующей инфекции или о возникновении суперинфекции под влиянием вторичного инфицирования мозга, в котором в латентной форме уже находились ВПГ. Что касается хронических и подострых форм, все они являются следствием реактивации возбудителя в мозговом веществе [14].

Первичное инфицирование или реактивация хронической инфекции в веществе мозга сопровождается значительными метаболическими нарушениями в нейронах и глии, выраженными биохимическими расстройствами, истощением питательных и энергетических ресурсов клеток, лизисом и гибелью клеток, формированием очагов некроза с геморрагиями, окруженных зоной воспаления с перифокальной и перивазальной инфильтрацией и отеком.

Возможно выживание инфицированных клеток за счет подавления транскрипции вируса. В данном случае в условиях персистенции возбудителя синтезируются лишь некоторые вирусные белки, и происходит частичная экспрессия генома вируса при его репликации, при этом не происходит полноценного синтеза вирусных белков и соответственно нет репродукции полноценных вирионов. Такие белки в совокупности с возбуждающими аминокислотами и ионами калия резко снижают устойчивость нервных клеток к апоптозу.

Оба патологических процесса — и стимуляция апоптоза, и демиелинизация — участвуют в формировании клинической картины хронического герпетического энцефалита (ГЭ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При первичном инфицировании клинические проявления или не развиваются совсем (субклиническое течение), или характеризуются локальными проявлениями, различающимися в зависимости от возраста: у детей от 6 мес до 3 лет чаще развивается герпетический стоматит, у детей более старшего возраста — первичный герпес с локализацией в области красной каймы губ и кожи вокруг рта, у взрослых может развиваться герпетический фарингит или тонзиллит, сопровождающийся минимальными общеинфекционными проявлениями.

ВПГ может вызывать поражение как ПНС, так и ЦНС. ВПГ-1 вызывает до 90% случаев энцефалита у лиц без сопутствующих нарушений функции иммунной системы, в то время как ВПГ-2 поражает в основном пациентов с иммунодефицитом и новорожденных [40].

ОСТРЫЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Наиболее тяжелой формой поражения головного мозга является развитие **острого некротического энцефалита с геморрагическим компонентом** (герпетический энцефалит, ГЭ). Частота его возникновения составляет 2–4 случая на 1 млн населения в год (10–20% от всех случаев энцефалитов). Заболевание регистрируется равномерно на протяжении всего года.

Сочетание практически всеобщей инфицированности ВПГ с очень редким возникновением острого ГЭ может говорить о генетической предрасположенности к развитию данной формы заболевания. В качестве вероятного гена-кандидата может рассматриваться ген *DRB1 HLA* класса II в структуре главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы) [16].

ГЭ — полиоэнцефалит, протекающий с преимущественным поражением коры головного мозга и подлежащего белого вещества. Морфологические изменения локализуются преимущественно в базальных отделах лобных и медиальных отделах височных долей (рис. 4.2). Формируются асимметричные уни- и билатеральные очаги воспаления с выраженным перифокальным отеком. Иногда развивается генерализованный отек, что может обусловить вторичную стволовую дисфункцию и повлечь верхнее или нижнее вклинение головного мозга. Проницаемость сосудистых стенок в очагах воспаления повышается с присоединением геморрагического компонента. Зоны воспаления быстро трансформируются в очаги некроза с кровоизлияниями. В пограничных и отдаленных от некроза областях выявляются воспалительные изменения с преобладанием экссудативного компонента.

Основные морфологические изменения при острой герпетической инфекции ЦНС включают очаги стриарного некроза в сером и белом веществе мозга, периваскулярные кровоизлияния, лимфо- и плазмочитарные периваскулярные инфильтраты, отечный спонгиоз вокруг зон некроза, внутриядерные включения в нейронах, преимущественно 1-го типа [16]. Прогноз при данной форме ГЭ без терапии неблагоприятный.

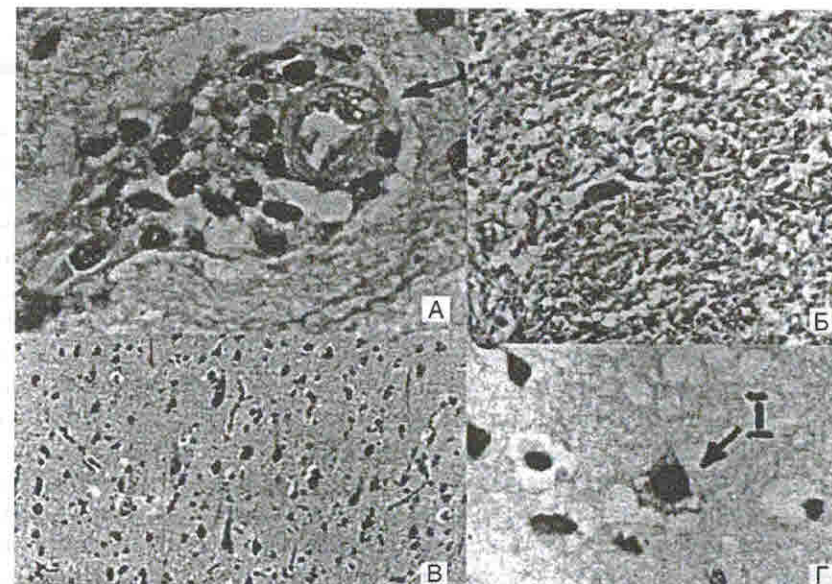


Рис. 4.2. Морфологические изменения головного мозга при остром герпетическом энцефалите [16]: А — периваскулярный, круглоклеточный инфильтрат в белом веществе головного мозга. Внутриядерное герпетическое включение в эндотелии (стрелка). Окраска г-э, $\times 400$; Б — очаг некроза в VI слое коры с пролиферацией клеток макроглии и макрофагов. Окраска тионином по Нисслю, $\times 200$; В — внутриядерные герпетические включения 1-го типа в нейронах коры (поле 10). Окраска г-э, $\times 200$; Г — то же. Включение 1-го типа в пирамидном нейроне (стрелка), $\times 400$

Другие формы острого ГЭ — менингоэнцефалитическая, энцефалитическая, панэнцефалитическая, стволовая и энцефаломиелитическая.

ОСТРЫЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Инкубационный период составляет 2–26 дней, чаще 9–14 дней. Герпетические высыпания на коже и слизистых регистрируются только в 10–15% случаев. Иногда ГЭ предшествует острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), стоматит, у детей раннего возраста возможен гастроэнтерит.

Выделяют 4 стадии развития заболевания.

1. Ранняя стадия (с 1-го по 4–6-й день).
2. Стадия разгара болезни (с 4–6-го дня по 15-й день).

37. Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W. Neurosyphilis: a study of 241 patients // JAMA. — 1972. — Vol. 219. — P. 726–729.
38. Lair L., Naidech A.M. Modern neuropsychiatric presentation of neurosyphilis // Neurology. — 2004. — Vol. 63. — N 7. — P. 1331–1333.
39. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis // Int J STD AIDS. — 2000. — Vol. 11. — P. 224–234.
40. Lukehart S.A. et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment // Ann Intern Med. — 1988. — Vol. 109. — N 11. — P. 855–862.
41. Marra C.M., Crichton C.W., Hook E.W. et al. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. Arch Neurol. — 1995. — Vol. 52. — N 1. — P. 68–72.
42. Marra C.M. et al. Risk factors for neurosyphilis. 2002 National STD Prevention Conference, San Diego. — 2002.
43. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features // J Infect Dis. — 2004. — Vol. 189. — N 3. — P. 369–376.
44. Merritt H.H., Adams R.D., Solomon H.C. Neurosyphilis. — N.Y.: Oxford University Press, 1946. — Vol. 18. — P. 268–271.
45. Otto B., Hermans M., Seifried C. et al. Neurosyphilis: important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis // Nervenarzt. — 2007. — Vol. 78. — N 8. — P. 944–947.
46. Pao D., Goh B.T., Bingham J.S. Management issues in syphilis // Drugs. — 2002. — Vol. 62. — N 10. — P. 1447–1461.
47. Parc C.E., Chahed S., Patel S.V., Salmon-Ceron D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France // Sex Transm Dis. — 2007. — Vol. 34. — N 8. — P. 553–556.

Глава 10

Нейробруцеллез

Бруцеллез — зоонозное заболевание, возбудителем которого являются бактерии рода бруцелла (*Brucella*). Заболеванию свойственно разнообразие путей и факторов передачи, восприимчивость к инфекции в любом возрасте, выраженность иммунопатологических реакций, поражение практически всех органов и систем организма с преимущественным вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, нервной, половой и других систем. Характерна высокая частота перехода в хроническую форму, резистентность к терапии. Само название «бруцеллез» может фигурировать под другим именем, таким как волнообразная ундулирующая лихорадка, мальтийская лихорадка, средиземноморская лихорадка, болезнь Банга.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время бруцеллез во всех странах мира остается одним из наиболее распространенных зоонозов, причиняя значительный экономический и социальный ущерб. Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев возникновения бруцеллеза. Наибольшая распространенность отмечена в странах Средиземноморского бассейна и Аравийского полуострова, высокий уровень заболеваемости — в Индии, Мексике, Южной и

Центральной Америке. Некоторые страны эффективно контролируют заболеваемость бруцеллезом, в то же время новые очаги данного заболевания у людей обнаруживаются в Центральной Азии [49].

Для сельского хозяйства и здравоохранения России проблема бруцеллеза на протяжении многих лет остается актуальной. С начала XXI в. в России ежегодно выявляется от 350 до 760 больных с впервые диагностированным бруцеллезом. Больные регистрируются преимущественно на территориях с развитым животноводством. Заболеваемость людей бруцеллезом, в среднем по стране, в настоящее время составляет 0,33–0,4 на 100 000 населения, от 0,01–0,02 в Центральном федеральном округе до 1,60–1,81 в Южном федеральном округе (до 10,37 на 100 000 населения в Республике Дагестан) [2].

Эпидемиологические исследования последних лет позволяют говорить о существенном влиянии на распространенность бруцеллеза незаконной торговли, таможенных нарушений и миграционных процессов. В целом как в зарубежных странах, так и в России бруцеллез остается в основном заболеванием профессионального характера. В России в структуре профессиональных заболеваний, вызванных биологическими факторами, на долю бруцеллеза приходится около 40% [10].

Естественное носительство бруцелл установлено у 29 видов диких животных и 18 видов кровососущих членистоногих. В эксперименте 20 видов диких животных и 33 вида членистоногих проявляют определенную степень восприимчивости к бруцеллезной инфекции. Ведущая роль в эпидемиологии и эпизоотологии бруцеллеза принадлежит крупному и мелкому рогатому скоту, а также свиньям. Дополнительным резервуаром и источником возбудителя могут быть яки, буйволы, бизоны, мулы, верблюды, лошади, собаки. Связующее звено между дикими и сельскохозяйственными животными — некоторые виды домашних животных (собаки, кошки), синантропные птицы (сороки, вороны) и грызуны (крысы, мыши). Бруцеллоносительство выявляется у собак в 8,5–40% случаев, у кошек — в 17%, у ворон — в 0,8% [17].

В настоящее время основным источником возбудителя инфекции для человека остается крупный и мелкий рогатый скот. В то же время отмечается рост заболеваемости бруцеллезом домашних и диких животных, причем исследователи подчеркивают, что в период ликвидации бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных значение природных очагов инфекции возрастает. На процесс проникновения

возбудителя в новые экологические ниши влияют ограниченность пастбищ, антропогенные трансформации.

По данным многочисленных эпидемиологических наблюдений больной человек как источник инфекции маловероятен. В исключительно редких случаях из мочи, грудного молока, плаценты и околоплодной жидкости больного острым бруцеллезом удается выделить возбудителя. Описаны экзотические случаи заражения человека половым путем, через материнское молоко и при трансплантации костного мозга. Однако традиционно принято считать человека «биологическим тупиком» бруцеллеза. Наибольший риск инфицирования для человека имеет прямой контакт во время ухода за животными в сезон окота, отела, стрижки овец. Опасность представляют также пищевые продукты животного происхождения (сырое молоко и молочные продукты, мясо), а также шкура, шерсть, козий пух. В зависимости от конкретных условий преобладает контактный, алиментарный или аэрогенный путь передачи инфекции [14].

Эпидемиологическая роль различных видов бруцелл неодинакова. В очагах *Brucella melitensis* инфицирование почти всегда ведет к развитию заболевания. Вирулентность различных биотипов *Brucella abortus* неодинакова. Отмечается близость биотипов 3, 6, 9 *Brucella abortus* по вирулентности к *Brucella melitensis*. *Brucella abortus suis* менее патогенна для человека, чем перечисленные виды бруцелл, поэтому очаги свиного бруцеллеза встречаются реже. Каждый вид бруцелл адаптирован к определенному хозяину. Выбор хозяина, так же как и некоторые особенности патогенеза заболевания, обусловлен генетическим полиморфизмом бруцелл.

Как отмечают многие исследователи, с 1970-х гг. участилась миграция бруцелл козье-овечьего вида на крупный рогатый скот. Как следствие, отмечалось возрастание роли молочного фактора в распространении бруцеллеза среди людей. Об этом, в частности, свидетельствует увеличение в ряде регионов России заболеваемости городского контингента, особенно детей [2]. Наиболее благоприятные условия для миграции бруцелл возникают в активно действующих очагах бруцеллеза мелкого рогатого скота, особенно в личных хозяйствах. Миграция бруцелл может происходить и на другие виды животных.

Для бруцеллеза характерно медленное развитие эпизоотического процесса с формированием скрытой циркуляции возбудителя.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель бруцеллеза — микроорганизмы, относящиеся к роду *Brucella*, включающего 7 видов (*Brucella melitensis*, *Brucella abortus bovis*, *Brucella abortus suis*, *Brucella ovis*, *Brucella canis*, *Brucella neotomae*, *Brucella pinnipediae*, *Brucella cetaceae*), которые подразделяются на ряд биоваров. На территории России циркулируют *Brucella melitensis*, *Brucella abortus bovis*, *Brucella abortus suis*, *Brucella ovis*, а с 1994 г. также регистрируется выделение *Brucella canis* от собак и описаны случаи лихорадки, связанные с данным видом бруцелл [14]. Показано, что *Brucella pinnipediae* и *Brucella cetaceae*, выделенные из морских животных, вызывают преимущественно нейробруцеллез [49].

Бруцеллы всех 7 видов мало отличаются друг от друга по морфологическим признакам, грамотрицательны, неподвижны, не образуют спор, не имеют жгутиков, характеризуются медленным ростом на питательных средах (в течение 1–3 нед). Для культивации бруцелл чаще всего используют сывороточно-декстрозный и кровяной агары, агар из картофельного настоя и 5% сывотки. Возможно выращивание бруцелл в желточном мешке. При воздействии специфического бактериофага или культивировании на питательных средах с добавлением 10% иммунной плазмы образуют капсулу [14].

Бруцеллы обладают высокой инвазивностью, могут проникать через неповрежденные слизистые оболочки. Они относятся к внутриклеточным паразитам, но могут также находиться вне клетки. Бруцеллы неустойчивы при нагревании, более устойчивы к воздействию низких температур. Они длительно сохраняются в пищевых продуктах, в том числе хранящихся в холодильниках и морозильных камерах. В коровьем молоке возбудитель сохраняется до 45 дней, в брынзе — до 60 дней, в масле, сливках, простокваше и свежих сырах — в течение всего периода их пищевой ценности, в замороженном мясе — свыше 5 мес. Возбудители бруцеллеза чувствительны к различным дезинфицирующим средствам в обычных концентрациях. Во внешней среде они достаточно устойчивы, способны сохранять жизнеспособность в воде водоемов до 5 мес, в водопроводной воде — до 76 сут, в почве — 3 мес и более. В шерсти животных они сохраняются до 3–4 мес. Прямые солнечные лучи убивают бруцеллы через 4–5 ч [14].

ПАТОГЕНЕЗ

Один из важнейших вопросов в понимании механизмов формирования иммунного ответа при бруцеллезе — взаимодействие возбудителя с поверхностными антигенами, входящими в состав клеточных оболочек, и иммунными защитными силами организма человека. К настоящему времени из клеточной стенки бруцелл выделено значительное количество антигенов, индуцирующих процессы клеточного и гуморального иммунного ответа.

Наиболее яркая особенность иммунопатогенеза бруцеллеза — многообразие способов ускользания возбудителя от иммунной защиты организма, что лежит в основе формирования незавершенного фагоцитоза, персистенции возбудителя и возможности развития хронических форм заболевания. Также это объясняет системный характер и множественность поражения при бруцеллезе.

После фагоцитоза приблизительно 15–30% бруцелл выживают. Внутри полиморфноядерных клеток и моноцитов они используют множество различных механизмов, чтобы избежать или подавить их бактерицидные свойства. Считается, что существенную роль во внутриклеточной персистенции бруцелл играет липополисахарид. Продукция аденина и гуанинмонофосфатов ингибирует слияние фагосомы и предотвращает активацию «кислородного взрыва». Также бруцеллезный липополисахарид обладает сравнительно низкой вирулентностью, токсичностью и пирогенностью, что делает его плохим индуктором воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и интерфероны. Важная особенность бруцелл — их неспособность к запуску альтернативного пути активации комплемента и антиапоптозная активность [49].

После репликации с использованием клеточного эндоплазматического ретикулума бруцеллы выходят из клетки с помощью гемолизинов, вызывая ее некроз. Разные виды бруцелл различаются по чувствительности к внутриклеточному киллингу. *Brucella abortus* легче подвергается киллингу, чем *Brucella melitensis*, что объясняет различия в патогенности и клинических проявлениях инфекций, вызванных различными видами бруцелл [49].

Инфекционный процесс характеризуется циклическостью, что позволило Г.П. Рудневу условно представить его в виде смены фаз (стадий):

форме (или стадии) болезни клиническое обследование не позволяет выявить наличие воспалительных очагов.

Если выздоровление не наступает и процесс прогрессирует, в патогенезе болезни начинают приобретать все большее значение иммунопатологические реакции, связанные со специфической сенсибилизацией, что закономерно сказывается на клинической картине. Основные проявления данной формы бруцеллеза (острый рецидивирующий бруцеллез) — повторные лихорадочные приступы различной продолжительности. На этой стадии патологического процесса могут формироваться воспалительные очаги, обнаруживаемые при клиническом обследовании.

Хронический бруцеллез — результат дальнейшего развития патологического процесса, характеризуется уменьшением значимости непосредственно инфекционного фактора и возрастанием роли иммунопатологических реакций. Клинически четко определить грань между острым рецидивирующим и хроническим бруцеллезом достаточно сложно. Формально в качестве критерия может быть использована длительность клинических проявлений (менее 6 мес — острый бруцеллез, более 6 мес — хронический бруцеллез).

Особенность предложенной классификации — деление хронического бруцеллеза на активный и неактивный, в основе которого лежит наличие или отсутствие активности инфекционного процесса. Хронический активный бруцеллез при преобладании в клинической картине разнообразных очаговых поражений характеризуется периодическим повышением температуры тела выше 38 °С, как правило, сопровождающееся появлением свежих очаговых процессов и наличием вегетативных кризов. Продолжительное (1–2 года) состояние ремиссии с прекращением острых инфекционных проявлений, отсутствием новых очаговых поражений расценивают как хронический неактивный бруцеллез.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода при бруцеллезе составляет от 1–4 нед до 2–3 мес. Встречается как острое, так и постепенное начало болезни. В последние годы острый бруцеллез в 50–60% случаев протекает в среднетяжелой форме, в 30–40% — в легкой. Тяжелые формы бруцеллеза встречаются редко.

Клинические проявления бруцеллеза многообразны, и ни один из симптомов не является патогномоничным. Сложность анализа результатов клинических исследований заключается в том, что не всегда указано соотношение форм бруцеллеза в обследованной когорте больных, что значимо отражается на характеристике проявлений заболевания в целом. Для примера приводится список частоты встречаемости симптомов, собранных в результате клинических исследований, проводившихся в высокоэндемичных по бруцеллезу районах (табл. 10.2) [49].

Таблица 10.2. Частота встречаемости отдельных симптомов острого бруцеллеза

Симптом	Частота встречаемости, % (Абс.)	Симптом	Частота встречаемости, % (Абс.)
Лихорадка	98 (930)	Неврологические симптомы***	14 (400)
Симптомы интоксикации*	94 (930)	Боль в яичках	5 (930)
Потливость	85 (930)	Гепатоспленомегалия	41 (400)
Озноб	79 (930)	Гепатомегалия	38 (930)
Артралгии	53 (930)	Спленомегалия	22 (930)
Гастроинтестинальные симптомы**	51 (400)	Костно-суставные симптомы	23 (930)
Головная боль	42 (400)	Относительная брадикардия	21 (530)
Поясничная боль	39 (930)	Аденопатия	9 (930)
Миалгии	35 (930)	Поражение ЦНС****	8 (930)
Кашель, одышка	19 (400)	Орхит/эпидидимит	6 (400)
Потеря веса	18 (400)	Кожные признаки	3 (530)

* Анорекция, астения, усталость, слабость.

** Боль в животе, запор, диарея, рвота.

*** Беспокойство, спутанное сознание, психоз, депрессия, бессонница.

**** Паралич, ригидность мышц затылка, отек зрительного нерва.

Наиболее характерный клинический признак острого бруцеллеза — лихорадка, которая развивается в течение первых суток. Температура тела достигает 38–39 °С и более. Длительность лихорадки составляет от нескольких недель до 3 мес, тип температурной кривой чаще волнообразный. Несмотря на достаточно выраженную лихорадку, самочувствие больных не нарушается. Часто отмечается эйфория, словоохотливость [1, 11].

жением концентрации внимания, которые характерны для пациентов с хроническим бруцеллезом.

Изолированные психические синдромы составляют менее 5% всех случаев хронического нейробруцеллеза.

Указанные нарушения выявляются независимо от наличия неорганических психоневрологических синдромов, которые часто регистрируются как в эндемичных, так и в неэндемичных регионах. Большинство данных синдромов сопровождается минимальными проявлениями (лихорадкой) или типичными признаками бруцеллеза и не подтверждаются лабораторными методами исследования, за исключением некоторых случаев серопозитивности, которые наблюдаются у пациентов из эндемичных регионов. Клинические проявления психоневрологических синдромов соответствуют неврастению или неорганическому СХУ [34, 68].

ВТОРИЧНЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОБРУЦЕЛЛЕЗА

Компрессионная миелопатия и радикулопатия и другие формы вторичного нейробруцеллеза, возникающие на фоне поражения костно-суставного аппарата

Хронический бруцеллез костей и суставов сопровождается разнообразными неврологическими нарушениями. Наиболее вероятно развитие патологии нервной системы при таких формах бруцеллезного поражения костей, как остеомиелит позвоночника и прогрессирующий спондилез. Вторичные радикулопатии, возникающие на фоне бруцеллезного поражения костно-суставного аппарата позвоночника, возникают чаще, чем воспалительные периферические радикулопатии при первичном нейробруцеллезе [32, 41, 61].

Остеомиелит позвоночника и спондилез чаще возникают у пожилых мужчин и ограничиваются пояснично-крестцовым отделом. Существующие заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника, вероятно, predisposing к развитию данного осложнения.

В анамнезе у большинства пациентов с бруцеллезным остеомиелитом имеется указание на острый бруцеллез, но ярких клинических проявлений, характерных для рецидивов хронического бруцеллеза,

не выявляется. Возможна незначительная лихорадка, типичные для бруцеллеза жалобы обычно отсутствуют.

В начале заболевания возникает локальная боль и болезненность при пальпации. Данные признаки обусловлены бруцеллезным остеоартритом позвоночника и не связаны с поражением нервных корешков.

Приблизительно в 84% случаев бруцеллезный остеомиелит позвоночника локализуется в пояснично-крестцовом отделе, в 7% случаев — в шейном отделе, в 9% случаев — в грудном отделе.

Бруцеллезный остеомиелит может быть локальным или диффузным. При локальном остеомиелите в патологический процесс часто вовлекается передняя область замыкательных пластинок тел позвонков в области диск-вертебрального соединения. Нервные ткани часто остаются интактными. При диффузном остеомиелите происходит сдавление нервных тканей, что приводит к развитию неврологической симптоматики, которая появляется значительно позже признаков поражения костно-суставного аппарата.

Бруцеллезный остеомиелит наиболее часто локализуется в телах L_{III} и L_{IV}. Инфекция и воспаление могут распространиться на диск и паравертебральные мягкие ткани, однако спинномозговой канал обычно остается интактным.

При диффузном остеомиелите изолированно поражаются замыкательные пластинки тел позвонков или все тело позвонка. Обычно в патологический процесс вовлекаются нижние поясничные позвонки. Наблюдается тенденция к распространению патологического процесса по связкам или кровеносным сосудам на смежные диски и тела позвонков.

В пораженных позвонках развивается прогрессирующая остеомаляция и некроз, образуются грыжи межпозвонковых дисков, что может вызвать компрессию спинномозговых нервов. Механическая нестабильность хрящевых замыкательных пластинок тел позвонков и межпозвонковых дисков приводит к дисфункции позвоночного столба в целом за счет прогрессирования спондилеза, возможна компрессия нервных корешков, нервных сплетений и спинного мозга.

Экстрадуральная гранулематозная инфекция может распространяться, вовлекая в патологический процесс нервные корешки и твердую мозговую оболочку. Костные разрастания или экстрадуральная гранулема могут вызывать компрессию нервных корешков или спинного мозга [80].

Костные разрастания, грыжи межпозвонковых дисков и дисковые фрагменты, а также гранулематозные ткани в спинномозговом канале вызывают сдавление дурального мешка и спинного мозга на различных цервикальных или грудных уровнях.

Нейробруцеллезная миелорадикулопатия развивается вторично при остеомиелите позвоночника, спондилезе и сопутствующих воспалительных процессах, имеет тенденцию к постепенному началу, в большинстве случаев асимметрично захватывает поясничные сплетения и протекает длительно, на протяжении многих месяцев и лет.

Дисфункция периферических нервов, возникающая вторично на фоне костно-суставного бруцеллеза, развивается более стерто и постепенно по сравнению с мультиплексными мононевритами периферических нервов, нервных сплетений и корешков.

В некоторых случаях поражение периферической нервной системы может быть обусловлено сочетанием компрессии нервных корешков и нервов на фоне остеомиелита с воспалительными изменениями в самих нервных корешках седалищного нерва или сакрального сплетения.

Сдавление нервных корешков и нервов при костно-суставном бруцеллезе развивается на фоне нарастающего болевого синдрома на соответствующем уровне спинного мозга. Корешковая боль часто становится непереносимой. Она всегда сочетается с болезненностью при перкуссии соответствующих позвоночно-двигательных сегментов и приводит к уменьшению подвижности позвоночника на уровне поражения.

Клинические проявления вторичной бруцеллезной радикулопатии (боль внизу поясницы, корешковая боль, арефлексия, прогрессирующая слабость в ногах) напоминают пояснично-крестцовый радикулит. Боль — самое раннее и самое неприятное проявление вторичной радикулопатии. Двигательные расстройства включают монопарез, моноплегию или парапарез и развиваются значительно реже.

У некоторых больных выявляются признаки поражения центральных двигательных нейронов, что не исключает возможность сдавления спинного мозга за счет спондилеза, развития экстрадуральной или интратекальной гранулемы. В некоторых случаях данные признаки могут быть обусловлены сосудистым или воспалительным процессом головного мозга, ствола мозга или спинного мозга.

Расстройство функции тазовых органов может возникнуть в результате любого из указанных выше механизмов при поражении

нижних отделов спинного мозга, спинномозговых корешков или периферических нервов.

У пациентов с установленным диагнозом люмбального костно-суставного бруцеллеза возможно внезапное развитие монопареза или парапареза в сочетании с чувствительными расстройствами и нарушением функции тазовых органов. В этой ситуации требуется экстренное хирургическое вмешательство по поводу предполагаемой компрессии спинного мозга вследствие декомпенсации нестабильного спондилеза или критического сдавления гранулемой. Менее вероятная причина развития данной симптоматики — миелит сосудистой или воспалительной этиологии.

Остеомиелит костей черепа может привести к сдавлению головного мозга, вызывая очаговую неврологическую симптоматику. Обычно патологический процесс затрагивает базальные отделы черепа.

Адгезивный арахноидит или гранулемы, образующиеся в головном и спинном мозге, могут сочетаться с бруцеллезным остеомиелитом. Наиболее часто патологический процесс локализуется базально в задней черепной ямке или спинномозговом канале, реже в передней и средней черепных ямках.

В зависимости от локализации патологического процесса вследствие сдавления нервных тканей развивается различная очаговая неврологическая симптоматика.

Описанные воспалительные изменения могут привести к вторичному сдавлению или деформации нервной ткани за счет обструкции ликворосодержащих путей, вызывая развитие таких вторичных осложнений, как гидроцефалия или спинальный блок.

Церебрально-вазкулярные синдромы, возникающие на фоне поражения сердца или мозговых сосудов

Нервно-сосудистый нейробруцеллез развивается при эндокардите или поражении артерий головного или спинного мозга [51, 82].

Бруцелла может вызвать воспалительный васкулит или эндоваскулярную инфекцию, которая, в свою очередь, приводит к изменениям кровеносных сосудов и формированию язв и микотических аневризм [38].

У некоторых пациентов развивается панартериит или воспалительный центральный васкулит. При панартериите развивается общемозговая симптоматика в виде расстройства сознания вплоть до комы, а также разнообразные очаговые нарушения — эпилептические