

Нейросифилис: оптимизация лабораторных методов диагностики и тактики ведения пациентов

Г.А.Дмитриев^{1,2}, О.В.Доля^{1,3}, А.В.Андрющенко⁴, А.Н.Кулешов^{4*}

¹ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы;

²ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

³Кафедра кожных болезней и косметологии ФППОВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

⁴Филиал «Клиника им. В.Г.Короленко» ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение

Нейросифилис (НС) – специфическое поражение центральной и вегетативной нервной системы – это заболевание, приводящее к нарушению когнитивного статуса, резкому снижению качества жизни, частой инвалидизации и нередко к летальному исходу. На фоне общего снижения заболеваемости сифилисом в последние годы [1–3] в РФ, ряде стран СНГ и Восточной Европы регистрируется повышение заболеваемости НС, причем как ранних, так и поздних форм заболевания с преобладанием (более 60%) последних.

Бледная трепонема (*Treponema pallidum*) в силу уникальных структурно-функциональных характеристик обладает возможностью поражения любых органов и тканей организма человека, в том числе нервной системы, на любых стадиях сифилитической инфекции [4–6]. Проблема диагностического алгоритма при установлении диагноза сифилиса нервной системы приобретает в настоящее время особое звучание, тем более при бессимптомном поражении, так называемом асимптомном НС (АНС). Частота АНС значительно варьирует, по результатам исследований разных авторов. По мнению А.М.Колоколовой и соавт., отчасти это связано с разной трактовкой понятия АНС. АНС – это менингovasкулярный сифилис, не сопровождающийся клиническими симптомами и признаками поражения нервной системы [7]. Схожие сложности имеют место и при НС с симптомами (НСС). Так, несмотря на развитие совершенных методов нейровизуализации [8–12], отличить васкулярную форму НС от менингovasкулярной при отсутствии явных клинических и параклинических признаков ин-

сульга, дифференцировать прогрессирующий паралич и васкулярный НС с множественными очагами инфарктов головного мозга крайне затруднительно. Также сложно точно определить этиологию нарушения мозгового кровообращения у больного сифилисом, страдающего атеросклерозом и/или артериальной гипертензией [13].

Безусловно, решающим в данном аспекте является исследование цереброспинальной (ЦСЖ) или спинномозговой жидкости (СМЖ). Методология иммунологического (серологического) анализа при подозрении на специфическое поражение нервной системы, заключающаяся в постановке нетрепонемных (НТТ) и трепонемных тестов (ТТ) в парных образцах (ликвор и сыворотка крови), биохимическом исследовании уровня белка и микроскопическом анализе состава СМЖ, описана во многих руководствах, директивных документах [14–17] и применяется в практике здравоохранения на протяжении многих лет. Основой лабораторной диагностики НС являются установление интратекального синтеза трепонемных антител и дифференциация его от трансфузионного (пассивного) переноса специфических антител через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого индивидуальна.

При установлении диагноза НС в практическом здравоохранении РФ в настоящее время применяется следующий алгоритм: клиническое обследование пациента, включающее использование параклинических методов, лабораторное исследование сыворотки крови и СМЖ с исследованием НТТ и ТТ в указанных биологических средах, а также определение цитоза, белка (СМЖ).

Но следует особо подчеркнуть, что в настоящее время нет единых критериев лабораторной диагностики НС, в частности, отсутствует ответ на вопрос, **однозначно** ли свидетельствуют положительные ТТ и/или НТТ в ходе исследования ЦСЖ при **нормальных** показателях ее белково-клеточного состава о специфическом поражении нервной системы при отсутствии **клинических** симптомов. Последнее обусловило формирование целей и задач нашего исследования.

Цель исследования – проанализировать наличие сопутствующей патологии у больных АНС и НС с клиническими проявлениями, оценить эффективность лабораторной методики определения ИТРА-индекса при установлении диагноза специфического поражения нервной системы.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в венерологическом отделении филиала «Клиника им. В.Г.Короленко» ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. Нами проанализированы 28 историй болезней пациентов, у которых был выявлен сифилис нервной системы и установлен диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, из них 9 женщин и 18 мужчин в возрасте от 19 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 47,4 года. Диагноз АНС (А.52.2) установлен 16, а НСС (А.52.1) – 12 пациентам соответственно. Всем больным проводилось специфическое лечение согласно действующим регламентирующим документам [18, 19]. Подавляющее большинство (21–75%) пациентов получили специфическое лечение водорастворимым пени-

*Авторы выражают искреннюю благодарность канд. мед. наук, глав. врачу филиала «Клиника им. В.Г.Короленко» ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ Е.Н.Маляренко за всемерную поддержку и помощь в организации и проведении данного исследования.

циллином внутривенно по 10 млн ЕД 2 раза в сутки двумя курсами по 14 сут с интервалом 14 сут; 7 (25%) пациентов получили специфическое лечение цефтриаксоном по 1 г внутривенно 2 раза в сутки на протяжении 20 сут двумя курсами с интервалом 2 нед. Препарат резерва был применен этой группе пациентов вследствие имеющейся непереносимости препаратов пенициллинового ряда (57,1%), технической невозможности внутривенных инфузий (42,8%).

Сопутствующие заболевания выявлены у всех пациентов со специфической патологией нервной системы. Особый интерес представляет распределение сопутствующей патологии у анализируемых пациентов (рис. 1, 2).

Так, в группе больных с асимптомным поражением нервной системы в 76,9% случаев регистрировалась серологическая резистентность, тогда как в группе больных с манифестными проявлениями НС данное состояние отмечено в 23,1% случаев. Дислипидемия установлена в группе больных АНС у 53,8% и 46,1% больных НСС; ангиопатия сетчатки выявлена у 72,7% больных АНС и у 27,2% – НСС; гипертоническая болезнь в 58,3% случаев констатирована у пациентов с АНС и в 41,6% – НСС; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 55,5% случаев у больных АНС и у 44,4% – НСС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 58,3 и 41,6% случаев соответственно. ВИЧ-инфекция выявлена в двух группах пациентов в равных долях (по 50% в каждой). Разные хронические заболевания (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический бронхит) встречались в двух группах пациентов с одинаковой частотой.

У всех пациентов были проанализированы результаты регламентированных серологических исследований (табл. 1), которые позволили установить:

- НТТ (реакция микропреципитации – РМП) в ликворе у 27 (96,4%) больных вне зависимости от диагноза НС был отрицательным, у 1 (3,6%) пациента – положительным, тогда как в сыворотке крови, напротив, в 96,4% случаев отмечены положительные значения РМП;
- плеоцитоз ($53,5 \times 10^6/\text{л}$) выявлен лишь у 1 пациента из всей изучаемой группы больных НС;

- повышенное содержание белка (0,47–0,69 г/л) отмечено у 7 пациентов с НСС и у 4 больных АНС (0,46–0,65 г/л);
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИТ) в сыворотке крови всех обследуемых больных была резко положительна, тогда как в ликворе 8 (28,5%) проб были отрицательными, а уровень иммобилизации составлял 40–68% в 20 пробах;
- ТТ (реакция иммунофлуоресценции – ИФА, иммуноферментный анализ – ИФА, реакция пассивной гемагглютинации – РПГА) практически во всех пробах были положительны как в сыворотке, так и в ликворе.

Таким образом, наиболее надежным критерием оценки специфической патологии у обследуемых

больных явились ТТ, за исключением РИТ, а также выявление у ряда пациентов повышенных показателей цитоза и белка.

Вместе с тем наличие трепонемных антител в ликворе не является однозначным доказательством их интратекального синтеза, а следовательно, и однозначным критерием специфического поражения нервной системы в силу возможного транзитного переноса через гематоэнцефалический барьер, а также их длительного присутствия в СМЖ после полноценного (как правило, неоднократного) курса специфического лечения НС согласно регламентированным документам. Иными словами, подтвердить либо опровергнуть диагноз НС вне зависимости от наличия либо отсутствия клинических проявлений по

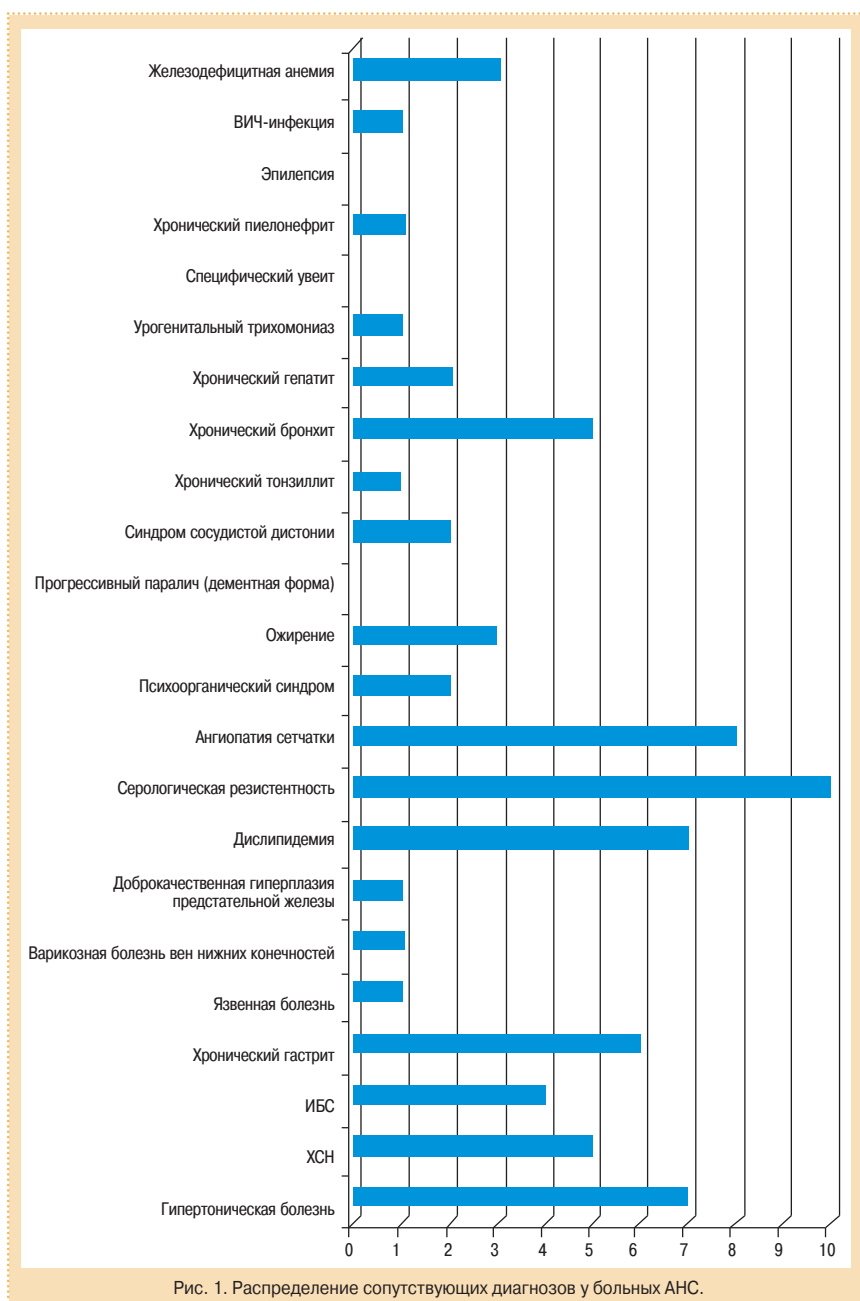


Рис. 1. Распределение сопутствующих диагнозов у больных АНС.

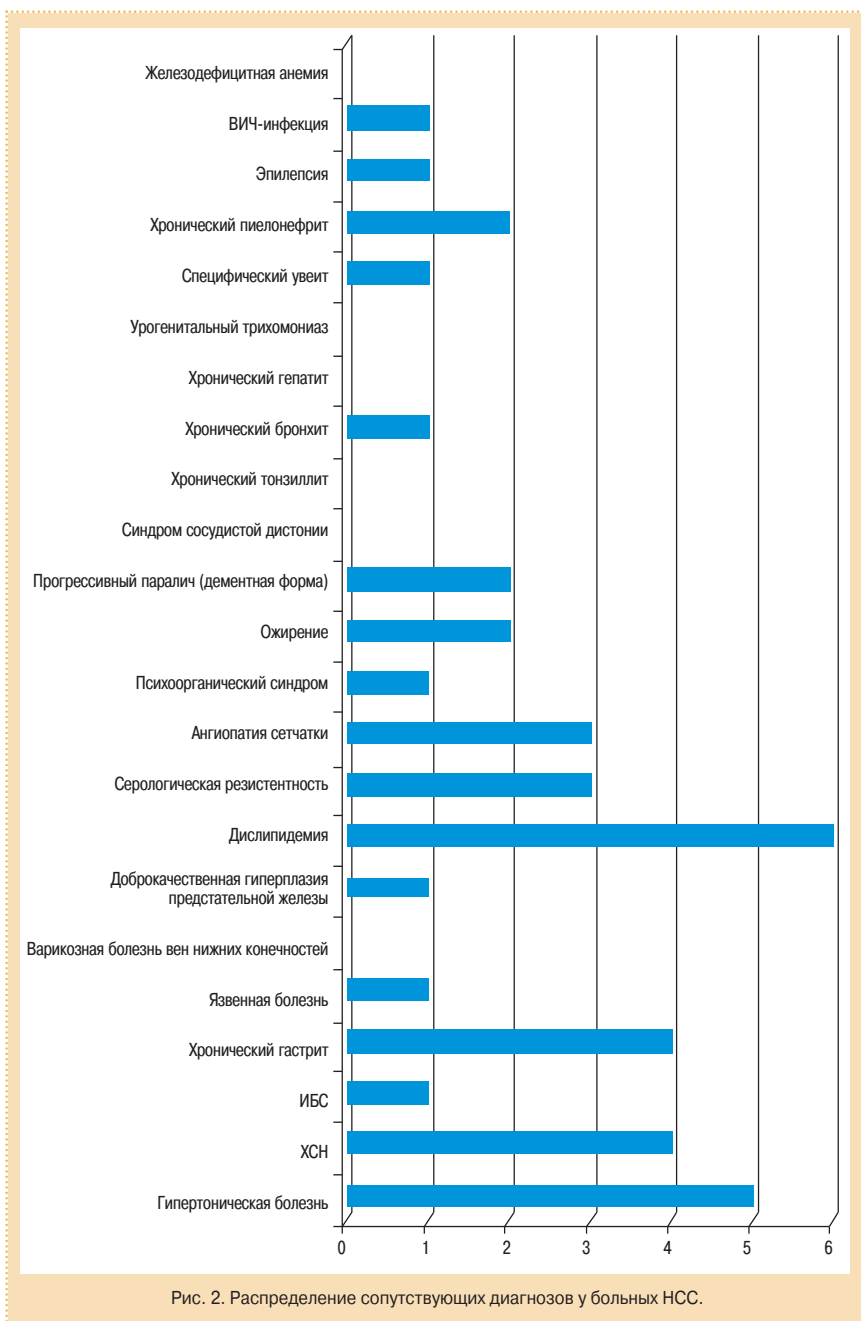


Рис. 2. Распределение сопутствующих диагнозов у больных НСС.

результатам указанных ранее лабораторных тестов, применяемых в практике сегодня, весьма непросто.

В научной литературе обсуждается проблема изучения сывороточно-ликворного соотношения при разных заболеваниях, связанных с патологией нервной системы [9, 20, 21]. Наряду с другими лабораторными подходами был предложен ИТРА-индекс. В настоящее время этот метод применяется за рубежом при наличии неврологической симптоматики неясной этиологии. В России данный тест, насколько нам известно, при установлении диагноза НС не используется и не входит в перечень лабораторных методов исследования при данной патологии [9]. Считается доказанным, что при сифилисе без специфической патологии нервной системы (не НС) соотношение

количества трепонем специфических и общих иммуноглобулинов G (IgG) одинаково, т.е. равняется единице. Увеличение ИТРА-индекса до 2 (1–2) у пациентов с сифилисом и неясной неврологической симптоматикой указывает, что имеющиеся клинические признаки следует расценивать как неспецифические, обусловленные какими-либо иными причинами, не сифилисом. Увеличение ИТРА-индекса свыше 2 свидетельствует, по мнению ряда исследователей [20, 21], о локальной (местной) продукции трепонем специфических IgG в центральной нервной системе, причем, что особенно важно, это отмечается даже в случае нормальных параметров в СМЖ. Другими словами, при НС ИТРА-индекс выше 3 (3–430) свидетельствует об интратекальном синтезе трепонем специфических антител,

а следовательно, о специфическом поражении нервной системы.

На основании ранее изложенного, а также имеющихся значительных трудностей с установлением диагноза НС регламентированными методами диагностики нами было проведено комплексное исследование сыворотки крови и ликвора у всех больных как стандартными методиками, так и путем изучения ИТРА-индекса. Из 28 пациентов у 18 (9 с НСС и 9 с АНС) были получены количественные данные о наличии трепонем специфических Ig в РПГА (титры) и общих IgG (мг). Подсчет сывороточно-ликворного соотношения производился по формуле:

$$\text{Индекс ИТРА} = \frac{[\text{РПГА-IgG-титр в СМЖ} / \text{РПГА-IgG-титр в сыворотке}]}{[\text{общий IgG в СМЖ (мг)} / \text{общий IgG в сыворотке (мг)}]}$$

Результаты

Наши предварительные результаты свидетельствуют о том, что у всех обследуемых 18 пациентов ИТРА-индекс существенно превышал значение «3», т.е. соответствовал локальной продукции трепонемных антител в СМЖ. Интервал значений индекса у больных НСС равнялся 9,06–260,8 и 44,3–136,0 – при АНС (табл. 2).

Заключение и выводы

Таким образом, лабораторный диагноз НС был подтвержден на основании исследования ИТРА-индекса. Относительно небольшое количество исследуемых проб [12] не дает возможности в настоящее время сделать вывод о высокой эффективности данной методики, а наши результаты требуют подтверждения на значительном фактическом материале.

Сопоставление полученных лабораторных данных коррелирует с данными клинического и параклинического анализа изучаемых пациентов, приводимого в данной статье и подтверждающего необходимость помимо специфического лечения НС дерматовенерологами длительной медикаментозной коррекции имеющихся сопутствующих заболеваний терапевтами (кардиологами, неврологами, эндокринологами и др.).

Научно-прикладные исследования в этом направлении, на наш взгляд, являются весьма перспективными в плане верификации диагноза и принятия решения по тактике ведения пациента, а также изучения динамики специфической патологии под влиянием проведенной специфической и неспецифической терапии.

Таблица 1. Результаты исследования биологических проб пациентов с НС

Клинический диагноз (n=28)	Ликвор (СМЖ)										Сыворотка крови		
	цитоз	белок	РМП	РПГА	ИФА	РИФ	РИТ	РМП	РПГА	ИФА	РИФ	РИТ	
НСС (n=19)	11 проб: 1,04–6,8x10 ⁶ /л; 1 проба: 53,3x8x10 ⁶ /л	7 проб: 0,47–0,67 г/л; 5 проб: N	1 проба: 3+; 11 проб: отр.	12 проб: положит.: 1+ – 4+	11 проб: положит.: 1 проба: отр.	12 проб: положит.: 2+ – 4+	10 проб: положит.: 40–58%; 2 пробы: отр.	12 проб: положит.: 2+ – 4+	11 проб: положит.: 4+; 1 проба: отр.	12 проб: положит.: КП=15	12 проб: положит.: 4+ положит.: 4+	12 проб: положит.: 70–80%	
АСН (n=16)	16 проб: 1,3–7,6x10 ⁶ /л	4 пробы: 0,43–0,65 г/л; 12 проб: N	16 проб: отр.	15 проб: положит.: 1+ – 4+; 1 проба: отр.	16 проб: положит.: 14 – КП=15; 1 – КП=5,8; 1 – КП=3,7	16 проб: положит.: 3+ – 4+	10 проб: положит.: 40–68%; 6 проб: отр.	16 проб: положит.: 2+ – 4+	15 проб: положит.: 4+; 1 проба: отр.	14 проб: положит.: 1 – КП=6,9 1 – КП=5,7 1 – КП=7,1 1 – КП=10,6 2 пробы – результат нет	16 проб: положит.: 3+ – 4+	16 проб: положит.: 60–70%; 2 пробы: 100%	

Таблица 2. Результаты сывороточно-ликворного соотношения у пациентов с НС (ИТРА-индекс)

Клинический диагноз (n=18)	Ликвор (СМЖ)		Сыворотка крови		ИТРА-индекс
	РПГА-IgG Значение титров	ИФА – общие Ig, мг	РПГА-IgG Значение титров	ИФА – общие Ig, мг	
НСС (n=9)	8 проб – 10 240 1 проба – 5120	От 17 до 282	8 проб – 10 240 1 проба – 5120	От 5000 до 24 000	9,06–260,8
АСН (n=9)	5 проб – 10 240 3 пробы – 5120 1 проба – 1280	От 33 до 133	5 проб – 10 240 3 пробы – 5120 1 проба – 1280	От 10 900 до 20 300	44,3–136,0

Литература

1. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Нейросифилис: нерешенные проблемы и нев्यूученные уроки (часть I). Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011; 5: 5–11.
2. Потехаев Н.Н. и др. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве. Клин. дерматология и венерология. 2012; 2: 48–51.
3. Дмитриев Г.А. Современные проблемы нейросифилиса. Cons. Med. 2014; 1: 40–4.
4. Маргулис М.С. Ранний нейросифилис. М.: Медгиз, 1949.
5. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультроструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. М.: Медицина, 1986.
6. Marra CM et al. An experimental model of early central nervous system syphilis. J Infect Dis 1991; 163: 825–9.
7. Колоколова А.М., Колоколов О.В., Абрамова Т.П. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса (обзор). Саратовский науч.-мед. журн. 2012; 8 (2): 463–9.
8. Лосева О.К. Нейросифилис: клиника, диагностика, лечение и тактика ведения больных. Инструкция, Департамент здравоохранения г. Москвы. М., 2012.
9. Дмитриев Г.А. Клинико-лабораторное и параклиническое обследование пациентов с нейросифилисом. Cons. Med. 2014; 2: 17–21.
10. Самцов А.В., Теличко И.Н., Иванов А.М. Нейросифилис: Современные представления о диагностике и лечении: Руководство для врачей. Под ред. А.В. Самцова. СПб.: Спецлит, 2006.
11. Яковлев Н.А., Дубенский В.В. Нейросифилис (клиника, диагностика и лечение). Под ред. В.В. Дубенского. Тверь, 2004.
12. Yu Mi Jeong, Yee Young Hwang, Hyung Sik Kim. MRI of neurosyphilis Presenting as Mesiotemporal abnormalities: a case Report. Korean J Radiol 2009; 10 (3): 310–2.
13. Колоколов О.В., Шоломов И.И., Бакулев А.Л. и др. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. Саратовский науч.-мед. журн. 2010; 6 (3): 632–6.
14. Приказ Минздрава РФ №87 (26.03.2001 г.) «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
15. Приказ Минздрава РФ №291 (30.07.2001 г.) «О мерах по предупреждению распространения инфекции, передаваемых половым путем».
16. Лукьянов А.М. Нейросифилис. Современные аспекты клиники, диагностики, терапии. Минск: Парадокс, 2009.
17. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клин. рекомендации. М.: Деловой экспресс, 2012.
18. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №190 (15.03.2012 г.) «О взаимодействии врачей-дерматовенерологов с врачами смежных специальностей (неврологами, психиатрами, наркологами, офтальмологами, оториноларингологами) при выявлении нейросифилиса и тактике ведения больных».
19. Методические рекомендации: Сифилис: диагностика, клиника, лечение, тактика ведения больных, профилактика. Департамент здравоохранения г. Москвы, 2013.
20. Prange HW et al. Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to Treponema pallidum in intreated and treated human neurosyphilis. J Neurol 1983; 230: 241–52.
21. Muller F et al. Estimation of the local production of antibodies to Treponema pallidum in the central nervous system of patient with neurosyphilis. M Brit J Vener Dis 1983; 59: 80–4.