

УДК 616.8-002.6:616.832.9-008.8

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ

Э.Л. Баркалова

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

**Ключевые слова:** нейросифилис, спинномозговая жидкость, исследование показателей.

Динамика заболеваемости сифилисом в Украине сохраняет тенденцию к росту отдельных его форм [4, 10]. При этом особую озабоченность вызывает широкое распространение в общей структуре поздних форм болезни, в том числе и нейросифилиса (НС). По результатам исследований российских ученых Л.И. Тихоновой и Н.К. Приваловой [9] прогнозируется ежегодное увеличение заболеваемости НС на 15—20 %. При этом обращает на себя внимание учащение случаев менингovasкулярных форм раннего НС, что свидетельствует о значительном сокращении сроков развития заболевания [5, 11, 13, 14, 17].

Диагностика НС нередко затруднена из-за преобладания в структуре стертых и скрытых форм с незначительной или отсутствующей клинической симптоматикой. Вместе с тем обнаружение у больных сифилисом тех или иных неврологических нарушений не может служить основанием для диагностики НС. Поэтому, по мнению ряда ученых, основную роль в диагностике НС играет лабораторное исследование сыворотки крови и ликвора [1, 3, 6, 8, 12].

Одним из основных методов диагностики НС является исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), при котором клиницист рассчитывает на выявление причинно-следственной связи между симптомами заболевания и предполагаемым инфекционным агентом. Необходимость исследования ликвора обусловлена тем, что на основании положительных трепонемных и нетрепонемных тестов невозможно сделать вывод о НС у больного. Так, примерно у 25 % не лечившихся ранее пациентов с диагностированным поздним НС комплекс серологических реакций (КСР) дает отрицательный результат. Тогда как при исследовании СМЖ он может быть положительным. В то же время отрицательный тест в ликворе не исключает НС [6, 8, 11, 15].

В современной отечественной практике для определения специфических изменений СМЖ применяют следующие тесты: определение содержания белка, подсчет форменных элементов, глобулиновые реакции, реакция Вассермана с тремя разведениями и реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором.

Согласно приказу МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 года, показаниями к проведению люмбальной пункции и исследованию СМЖ у больных сифилисом являются:

- клинические симптомы поражения нервной системы;

- вторичный сифилис с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы;
- скрытые и поздние формы сифилиса;
- дети, рожденные от матерей, больных или болевших сифилисом;
- сифилис со сроком давности более 1 года.

Для лабораторной диагностики сифилиса, включая НС, в Украине разрешены:

1. МРП — микрореакция преципитации с кардиолипиновым антигеном.

2. ИФА — иммуноферментный анализ (антиген из культуральных или патогенных бледных трепонем).

3. РИФ — реакция иммунофлюоресценции в следующих модификациях: РИФ-200, РИФ-абс, РИФ с цельным ликвором, РИФ — с капиллярной кровью из пальца (антиген-патогенная бледная трепонема штамма Никольса).

4. КСР — комплекс серологических реакций на сифилис, включающий реакцию связывания компонента (РСК) с трепонемным и кардиолипиновым антигенами и микрореакцию преципитации (МРП).

5. РИТ (РИБТ) — реакция иммобилизации бледных трепонем (антиген-патогенная бледная трепонема штамма Никольса).

Некоторые исследователи считают, что появление противотрепонемных антител и реакинов в ликворе связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, обусловленного сифилитическим поражением нервной системы [3]. Если у больного с симптомами неврологической патологии КСР в ликворе отрицательный, но есть признаки воспаления (цитоз, увеличенное содержание белка), то решающее значение для диагностики НС может иметь исследование РИФ. Положительная РИФ в ликворе позволяет с высокой вероятностью подтвердить НС, тогда как отрицательная свидетельствует о заболевании нервной системы неспецифической этиологии у пациента с неврологической симптоматикой [5].

Одним из самых надежных индикаторов активности НС является плеоцитоз. Нередко он выявляется раньше, чем положительные серологические тесты. Более достоверный критерий — сочетание этих реакций с лимфоцитарным плеоцитозом и повышением содержания белка в ликворе. Некоторые современные авторы сходятся во мнении, что плеоцитоз в ликворе наблюдается у большинства больных НС, хотя и не доказано, что частота этих

изменений прямо коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса [2, 5, 14, 17].

В ходе исследований ученые (Л.В. Павлик и соавторы, 1983) установили патологию ликвора у 68,4 % больных различными формами сифилиса. Особенно часто ее обнаруживали при вторичном рецидивном (73 %), латентном неуточненном (70 %) и вторичном свежем сифилисе (65 %). При этом единственным симптомом патологии ликвора у 46,6 % пациентов были положительные серологические реакции, у 37,6 % они сочетались с другими изменениями в СМЖ, еще у 15,8 % при исследовании спинномозговой жидкости определить изменения в ликворе не удалось [7].

Согласно Европейским стандартам диагностики и лечения сифилиса, надежными критериями для установления НС признаны положительный тест VDRL и РИФ-абс на фоне увеличения количества мононуклеаров в СМЖ.

Наиболее полные данные о патологии ликвора при НС получили Д.Р. Штульман и соавторы (1999). При обследовании 33 больных НС установлены: цитоз (свыше 5 кл/мм<sup>3</sup>) — у 68,75 %; увеличенное содержание белка (свыше 0,46 г/л) — у 48,4 %: РСК (+) — у 66,7 %; РИФ (+) — у 100 % больных (в том числе 4+ и 3+ в 89,7 %) [13].

Действительно, в ряде случаев патологические изменения ликвора (особенно на ранних этапах заболевания сифилисом) являются единственным показателем поражения ЦНС, в том числе при такой форме, как асимптомный менингит. Именно недооценка того факта, что воспаление мозговых оболочек может протекать вне клинической симптоматики, приводит к диагностическим ошибкам, которые возникают при обследовании больных первичным, вторичным и латентным сифилисом [4]. На протяжении многих лет ведется дискуссия по поводу информативности ликворологических показателей. В отечественной научной литературе сведений о патологии СМЖ при НС нет, поэтому целью настоящего исследования стало изучение и оценка показателей ликвора при НС.

#### Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты клинко-лабораторного обследования 30 больных НС.

Обследованным пациентам установлены следующие диагнозы: асимптомный сифилитический менингит — 3; ранний сифилитический менингит — 4, осложненный в 3 случаях энцефалитом; ранний церебральный менинговаскулярный сифилис — 12, из них: последствия ишемического инсульта — 3, дисциркуляторная энцефалопатия — 6, деменция преобладала у 3 пациентов; ранний спинальный менинговаскулярный сифилис — 7, в виде менингоградикулита — 2, миелополирадикулоневрита — 1, менингомиелита — 4; поздний менинговаскулярный сифилис — 3 и прогрессирующий паралич, дементная форма — 1. Менинговаскулярный сифилис (МВС) занимает более 70 % в общей структуре, в связи с чем больные с этим диагнозом были выделены в отдельную группу.

НС в исследуемой группе развился на фоне вторичного рецидивного сифилиса у 2 пациентов, раннего скрытого — у 5, позднего скрытого — у 5, скрытого с неустановленным сроком заражения — у 18 больных. У 93 % обследованных НС развился на фоне скрытых форм, поэтому в контрольную группу вошли больные именно со скрытыми формами сифилиса, из них 79 % — поздний и с неустановленными сроками заражения.

Таким образом, под нашим наблюдением находились 48 пациентов, которые были распределены по трем группам:

1-я группа — 22 пациента с МВС;

2-я группа — 8 больных с другими формами НС;

3-я группа — 18 больных со скрытыми формами сифилиса.

Все группы были репрезентативными по возрасту и половой принадлежности.

Пациенты с положительными тестами на ВИЧ-инфекцию исключены из наблюдения.

Для обследования пациентов использовали методы физикального, инструментального и лабораторного исследований. Сифилис диагностировали с учетом анамнеза, эпидемиологического, клинического и лабораторного обследований и подтверждали реакциями стандартных серологических тестов (РСК с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, МРП), РИФ-абс/200 и РИБТ. Диагноз НС устанавливали на основании неврологической симптоматики и специфических изменений в СМЖ. У больных всех групп производился клинический анализ ликвора с оценкой цитоза, количества белка и постановкой реакции Панди, а также КСР с кардиолипиновым и трепонемным антигенами в разведениях 0,1; 0,25; 0,5; МРП; РИФ с цельным ликвором; РИБТ. Серологические исследования ликвора проводили по стандартным методикам согласно приказу МЗ Украины № 204 от 29.12.1992 года.

При исследовании СМЖ оценивали цвет, прозрачность, количество клеток и их состав, выполняли реакцию Панди. Содержание белка определяли стандартным методом с сульфосалициловой кислотой. Подсчет дифференциальных клеточных элементов в 1 мм<sup>3</sup> СМЖ осуществляли в камере Фукс-Розенталя. Эти исследования проводили согласно ныне действующему приказу МЗ СССР № 290 от 11.04.1972 года.

#### Результаты и их обсуждение

При изучении клеточного состава ликвора (табл. 1) в первой группе больных с МВС среднее количество клеток было 10,2, тогда как во второй — 21,3. Вероятно, столь значимая разница показателей обусловлена тем, что во вторую группу вошли больные с поражением мозговых оболочек в виде менингитов и менингоэнцефалитов с острым и подострым течением. В среднем количество клеток в ликворе больных НС составило 15,7. У пациентов со скрытыми формами сифилиса этот показатель был 3,2, что соответствует норме.

Уровень белка в ликворе больных МВС превысил нормативные показатели и составил 0,497 г/л, тог-

Таблиця 1. **Общие показатели исследования ликвора**

Группа больных	Цитоз, мм <sup>3</sup>	Белок, г/л	Реакция Панди, +	КСР, +	РИФ, +	РИБТ, %
1-я (n = 22)	10,2	0,496	2,2	3,2	3,7	44,3
2-я (n = 8)	21,3	0,341	1,7	2,2	3	33,2
3-я (n = 18)	3,2	0,092	0,8	0	0	0

да как во второй группе он был 0,341 г/л, что соответствует норме.

Наиболее высокие показатели реакции Панди оказались у больных МВС — 2,2; во второй группе — 1,7; у пациентов с неосложненным сифилисом коэффициент составил 0,8.

Следует отметить, что при исследовании КСР в 1-й группе ее среднее значение составило 3,2, что соответствует резкоположительной реакции, тогда как во 2-й группе — 2,2, что ближе к слабоположительной.

Значения РИФ как и в первой, так и во второй группах были в пределах резкоположительных показателей и составили соответственно 3,7 (1-я группа) и 3,0 (2-я группа). При скрытых формах сифилиса КСР, РИФ и РИБТ ликвора были отрицательными.

При рассмотрении РИБТ необходимо отметить, что и в первой, и во второй группах ее показатели

составили менее 50 % (соответственно — 44 и 33,2 %). Вполне вероятно, что подобный результат свидетельствует о недостаточной информативности этой реакции при исследовании ликвора у больных НС.

При более детальном изучении клеточного состава СМЖ (табл. 2) установлено, что у 32 % пациентов из первой и у 12,5 % из второй группы количество клеток было в пределах нормы. Таким образом, у 26,7 % больных НС плеоцитоз не обнаружен. Повышение лейкоцитов (от 5 до 10) отмечено у 41 % больных МВС и у 25 % пациентов с другими формами НС. Однако в 62,5 % случаев во второй группе наблюдался выраженный плеоцитоз (более 10 клеток), тогда как в первой группе этот показатель был лишь у 27 % обследуемых. Это объясняется тем, что во вторую группу вошли больные с сифилитическими менингитами и менингоэнцефалитами, а именно при этих формах заболевания наблюдается

Таблиця 2. **Показатели исследования ликвора**

Показатели исследования ликвора	МВС (n = 22)	Другие формы НС (n = 8)	Скрытые формы сифилиса (n = 18)
Количество клеточных элементов в 1 мм <sup>3</sup>			
до 5 клеток	7 (32 %)	1 (12,5 %)	12 (67 %)
5—10 клеток	9 (41 %)	2 (25 %)	6 (33 %)
свыше 10 клеток	6 (27 %)	5 (62,5 %)	—
Количество белка, г/л			
до 0,4	9 (41 %)	4 (50 %)	16 (89 %)
0,4—0,6	9 (41 %)	2 (25 %)	2 (11 %)
свыше 0,6	4 (18 %)	2 (25 %)	—
Показатели реакции Панди			
отрицательная	5 (23 %)	—	10 (56 %)
слабоположительная (1 +; 2 +)	4 (18 %)	5 (62,5 %)	8 (44 %)
резкоположительная (3 +; 4 +)	13 (59 %)	3 (37,5 %)	—
Показатели КСР			
отрицательный	2 (9 %)	3 (37,5 (18 %)	100 %)
слабоположительный (1 +; 2 +)	11 (50 %)	—	—
резкоположительный (3 +; 4 +)	11 (50 %)	5 (62,5 %)	—
Показатели РИФ с цельным ликвором			
отрицательная	1 (4,5 %)	—	18 (100 %)
слабоположительная (1 +; 2 +)	1 (4,5 %)	2 (25 %)	—
резкоположительная (3 +; 4 +)	20 (91 %)	6 (75 %)	—
Показатели РИБТ			
отрицательная	8 (36 %)	2 (25 %)	18 (100 %)
до 50 %	8 (36 %)	3 (37 %)	—
свыше 50 %	6 (27 %)	3 (37 %)	—

высокий цитоз. Следует заметить, что повышение количества клеток от 5 до 10 обнаружено у 33 % пациентов, у которых не диагностирован НС. Нельзя исключить у этих больных начинающееся поражение нервной системы бледной трепонемой, когда количества трепонем в ликворе еще не достаточно для позитивации КСР и РИФ.

Концентрация белка в ликворе свыше 0,4 г/л является одним из диагностических критериев НС. При изучении этого показателя в различных группах выявлено, что у 41 % больных МВС и у 50 % обследуемых с другими формами НС уровень белка находился в пределах нормы. У 41 % больных с МВС концентрация белка в ликворе была от 0,4 до 0,6 г/л и у 18 % — свыше 0,6 г/л, с максимальным показателем — 1,8 г/л.

Количество пациентов второй группы с уровнем белка в ликворе от 0,4 до 0,6 г/л и тех, чей уровень белка превышал 0,6 г/л с максимальным показателем — 0,68 г/л, было одинаковым (25 %). Таким образом, у половины больных второй группы показатели белка оставались в пределах нормы, а у остальных его были повышены до незначительных пределов. В среднем концентрация белка (0,341 г/л) в этой группе не превышала нормы.

Отрицательной реакцией Панди была у 23 % больных первой и у 56 % пациентов третьей групп. Слабоположительные результаты (1+ и 2+) обнаружены у 18 % больных с МВС, у 62,5 % пациентов с другими формами НС и у 44 % больных со скрытым сифилисом. В то же время резкоположительные показатели (3+ и 4+) зарегистрированы в 59 % случаев МВС и у 37,5 % пациентов с другими формами НС.

В результате исследования выявлен отрицательный КСР у 18 % больных первой и 37,5 % второй группы. По нашему мнению, такая значительная разница в показателях объясняется тем, что во вторую группу вошли больные со скрытым асимптомным менингитом, у каждого из которых КСР оказался отрицательным. В целом отрицательный КСР ликвора имели 23 % больных НС. В третьей группе (больные со скрытыми формами сифилиса) отрицательные показатели КСР отмечены у 100 % обследованных.

При этом слабоположительных результатов у пациентов второй группы не было. В группе больных МВС этот показатель составил 23 %. Резкоположительные результаты получены у 59 % больных МВС и у 62,5 % пациентов с другими формами НС. В целом резкоположительные результаты этой реакции обнаружены у 60 % больных НС. Таким образом, наши исследования подтверждают мнение других авторов о том, что отрицательное значение КСР не может служить основанием для вердикта об отсутствии НС у пациента.

РИФ с цельным ликвором у больных МВС в 92 % случаев была резкоположительной, а отрицательной и слабоположительной — лишь у 4,5 % обследованных. При других формах НС слабоположительная реакция выявлена у 25 % пациентов и резкоположительная — у 75 %. Слабо- и резкоположительные РИФ в ликворе имели 97 % больных НС. У всех больных со скрытыми формами сифилиса РИФ была отрицательной. Это свидетельствует о высокой ее специфичности для диагностики НС.

При рассмотрении РИБТ стоит отметить, что лишь у 30 % больных НС (20 % из которых — с МВС и 10 % — с другими формами сифилиса) реакция была выше 50 %.

#### Выводы

При изучении рутинных анализов СМЖ у больных НС и скрытыми формами сифилиса получены следующие результаты:

1. Количество лейкоцитов свыше 5 кл/мм<sup>3</sup> зарегистрировано у 68 % больных МВС и у 87 % пациентов с другими формами НС. В 33 % случаев скрытой формы сифилиса отмечено повышение количества клеток от 5 до 10 / мм<sup>3</sup>. Нельзя исключить у этих пациентов начинающееся поражение нервной системы.

2. У 41 % больных МВС концентрация белка составила от 0,4 до 0,6 г/л и у 18 % — свыше 0,6 г/л с максимальным показателем 1,8 г/л. У пациентов с другими формами НС существенные изменения в концентрации белка не обнаружены.

3. Показатели реакции Панди не являются диагностически значимыми и в большей мере соответствуют показателям белка.

4. КСР у 23 % больных НС и у 100 % пациентов со скрытыми формами сифилиса был отрицательным. Такие результаты свидетельствуют о том, что отрицательные значения КСР не могут служить основанием для вердикта об отсутствии у пациента НС. Резкоположительные результаты получены у 59 % больных с МВС и у 62,5 % обследуемых с другими формами сифилиса.

5. РИФ с цельным ликвором наиболее информативна у больных МВС: резкоположительная реакция отмечена у 91 % пациентов этой группы. При других формах НС резкоположительные результаты выявлены в 75 % случаев.

6. РИБТ не является реакцией высокодиагностической значимости — лишь у 30 % обследованных (20 % из которых — больные МВС и 10 % — с другими формами НС) выявлены показатели свыше 50 %.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что только комплексная оценка ликворологических показателей дает возможность определить наличие и степень специфического поражения нервной системы при сифилисе.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркалова Э.Л. Диагностика нейросифилиса: современное состояние проблемы // Журн. дерматовенерол. и косметол. им. Н.А. Торсуева.— 2006.— № 1.— 2 (12).— С. 116—119.
2. Красносельских Т.В. Нейросифилис. Суставной синдром в практике врача дерматовенеролога. Нейросифилис / Под ред. Е.В. Соколовского.— СПб: Сотис, 2001.— С. 72—269.
3. Люгтер А.Ф., Шмигт Б.Л., Каулих М. Значение лабораторных данных для диагностики нейросифилиса // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2000.— № 5.— С. 4—13.
4. Мавров И.И., Дунаева Г.А. Назревшие проблемы нейросифилиса // Междунар. мед. журн.— 2001.— № 1.— С. 89—91.
5. Марра К. Нейросифилис // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2004.— № 4.— С. 7—11.
6. Никулин Н.К., Главинская Т.А., Фриго Н.В. и др. Результаты сравнительного изучения диагностической эффективности ряда современных нетрепонемных и трепонемных тестов // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 3.— С. 48—51.
7. Павлик Л.В., Кондратенко Л.А., Малкова Л.Н. и др. Ликвор-диагностика ранних форм нейросифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1983.— № 6.— С. 71—75.
8. Панкратов В.Г., Бойко Ю.Л. К оценке спинномозговой жидкости у больных сифилисом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1993.— № 3.— С. 20—23.
9. Привалова Н. К. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемической ситуации // Заболевания, передающиеся половым путем.— 2000.— № 5.— С. 35—40.
10. Степаненко В.И., Степаненко Р.Л. Эпизоды исторической хроники научного изучения сифилиса. Современное состояние проблемы сифилиса и перспективные пути ее решения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3.— С. 168—77.
11. Теличко И.Н. Оптимизация диагностики и лечения раннего нейросифилиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб: Военно-медицинская академия, 2001.— 18 с.
12. Ходжаев А.И., Юлгашев К.А., Бескровная А.Ю. и др. Диагностика и варианты течения нейросифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 6.— С. 29—30.
13. Штульман Д.Р., Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш. Клиника, диагностика и лечение современного нейросифилиса. Ч. 1 // Инфекции, передаваемые половым путем.— 1999.— № 2.— С. 22—25.
14. Яковлев Н.А., Дубенский В.В. Нейросифилис.— Тверь, 2004.— 175 с.
15. Hem E., Small T., Opjordsmoen S. Neurosyphilis-still a relevant differential diagnosis // Tidsskr. Nor Laegeforen.— 1999.— Vol. 119, N 17.— P. 2469—2471.
16. Larsen S.A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis / S.A. Larsen, B.M. Steiner, A.H. Rudolph // Clin. Microbiol. Rev.— 1995.— Vol. 8, N 1.— P. 1—21.
17. Schiff E., Lindberg M. Neurosyphilis // South. Med. J.— 2002.— Vol. 95, N 9.— P. 1083—1087.

## ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ НА НЕЙРОСИФІЛІС

Е.Л. Баркалова

Вивчено показники ліквору у 30 хворих на нейросифіліс та у 18 пацієнтів з прихованими формами сифілісу. Найінформативнішими показниками є підвищення клітинного вмісту ліквору та реакція імунофлюоресценції з цілісним ліквором. У випадках негативних значень комплексу серологічних реакцій не можна стверджувати, що немає нейросифілісу. Тільки комплексна оцінка показників дає змогу визначити наявність і ступінь специфічного ураження нервової системи при сифілісі.

## ESTIMATION OF PARAMETERS OF CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH NEUROSYPHILIS

E.L. Barkalova

Parameters of liquor in 30 patients with neurosyphilis and in 18 patients with the latent forms of syphilis have been investigated. The most informative parameters are an increased cellular composition and an immunofluorescence reaction with integral liquor. At negative parameters of a serologic reactions complex a verdict about the absence of neurosyphilis cannot be made. Only a complex estimation of liquor parameters enables us to estimate a degree of a specific damage of the nervous system at syphilis.