

НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ДИАГНОЗА К ЛЕЧЕНИЮ

ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

Neurosyphilis: from the diagnosis to treatment Part I. The epidemiology, pathology and clinic

M.V. RODIKOV, V.I. PROKHORENKOV

Об авторах:

М.В. Родиков — доцент кафедры нейрохирургии и неврологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета, к.м.н.

В.И. Прохоренков — заведующий кафедрой дерматовенерологии Красноярского государственного медицинского университета

Обсуждается современное состояние вопроса поражения нервной системы при сифилисе. Приведены данные по эпидемиологии, патогенезу и клиническим проявлениям нейросифилиса.

Ключевые слова: нейросифилис, эпидемиология, патогенез, клинические проявления.

The modern views a lesion of a nervous system at a syphilis are discussed. Data on epidemiology, pathology and clinical signs of neurosyphilis are cited.

Key words: neurosyphilis, epidemiology, pathology, clinical signs.

Организм человека реагирует на инвазию бледной трепонемы по-разному и зачастую при отсутствии адекватного лечения — непредсказуемо. В основе этой реакции лежат индивидуальные особенности иммунной системы больного. Бледная трепонема может избирательно воздействовать на отдельные системы организма, оставляя нетронутыми другие. На сегодняшний день пока еще нет достаточно определенных прогностических критериев течения сифилитической инфекции, свидетельствующих о возможности развития висцеральной патологии. Веро-

ятный исход сифилиса был статистически определен еще Bruusgaard и Moore [9] (таблица 1).

В настоящее время С. Магга из Вашингтонского университета [5] выдвигает концепцию *нейроинвазии и очищения*: в результате инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему (которая может происходить у 70% больных ранним сифилисом) могут развиваться три исхода: 1) спонтанное разрешение без развития воспалительного процесса; 2) транзиторный менингит, который тоже разрешается спонтанно; 3) персистирующий менингит, возникающий

Таблица 1

Исходы нелеченого сифилиса (473 больных)

Форма сифилиса	Исход
Добркачественный поздний сифилис	12,2 %
Сердечно-сосудистый сифилис	12,8 %
Нейросифилис	9,5 %
Латентный сифилис	14,1 %
Полная излеченность	27,9 %
Смерть от других причин	22,6 %
Смерть от сифилиса	0,9 %



вследствие того, что очищения ЦНС от возбудителя не происходит.

Вопрос, на который до сих пор нет убедительно-го ответа: почему у некоторых больных развивается прогрессивный паралич, у некоторых сухотка спинного мозга, а другие страдают менинговаскулярным сифилисом? Почему спирохетами повреждается головной мозг в одном случае, спинной мозг — в другом и мозговые оболочки или кровеносные сосуды в третьем случае? Много лет назад Edinger (1908 г.) сформулировал «*ersatz theorie*», или теорию стресса, которая основывалась на том, что чрезмерные эксцессы ослабляют нервную систему и делают ее более уязвимой. Он считал, что почталъон будет предрасположен к развитию спинной сухотки, а философ к прогрессивному параличу. Несмотря на оригинальность, факты не подтвердили эту теорию. Для объяснения эволюции нейросифилиса были предложены и другие гипотезы: хроническая астения, половые излишества, эмоциональные расстройства и авитаминоз — все они в дальнейшем были отвергнуты из-за отсутствия патогистологических доказательств. В целом следует признать, что индивидуальные различия в реакции на сифилитическую инфекцию могут быть адекватно объяснены

только при всестороннем изучении локального и системного иммунного ответа на нее.

Эпидемиология

Проводя историческую оценку эпидемиологии нейросифилиса, можно выделить три периода, в каждом из которых распространенность сифилитического поражения нервной системы значительно отличалась от предыдущего. Во всех периодах показатель заболеваемости нейросифилисом напрямую зависел от уровня общей заболеваемости населения сифилисом и качества проводимой терапии.

I период — «допенициллиновый» период (до 1945 г.) — исторический период наиболее высокой заболеваемости и распространенности нейросифилиса, несмотря на использование в его терапии весьма агрессивных химиопрепаратов (ртуть, арсеноксиды, висмут, йод). В Москве в 1930 г. больные нейросифилисом составляли 10% от всех неврологических больных, смертность от него — 1,5% [2]. В Австрии в 1913 г. среди общего количества больных сифилисом было зарегистрировано 10,5% больных нейросифилисом, из них — 4,8% больных прогрессивным параличом, 2,7% спинной сухоткой и 3,2% цереброспинальным сифили-

сом [7]. В Германии в 1908 г. насчитывалось 14% больных нейросифилисом от общего количества заболевших [11]. В Великобритании в 1941 г. поздний нейросифилис стал причиной смерти 600 больных. В США в 1945 г. в психиатрических больницах находилось 8—10% больных прогрессирующим параличом, а в целом нейросифилис составлял 29% всех нервных заболеваний, или 4,3 случая на 100 000 населения [8].

II период — период «регресса заболеваемости» (1945 г. — конец 80-х гг.). Введение в арсенал сифилитологов препаратов пенициллина в 1943 г. привело к тому, что смертность в США от поздних форм сифилиса нервной системы к 1967 г., по сравнению с 1940 г., снизилась на 89%, а число случаев сифилитических психозов в 1970 г. — на 98%. В целом заболеваемость нейросифилисом в США в 1960 г. составила только 0,4 случая на 100 000 населения. В Великобритании в 1968 г. смертность от поздних форм нейросифилиса уменьшилась в 25 раз [8]. Заболеваемость нейросифилисом в СССР, по данным 1967 г., составляла 0,024% от всех больных сифилисом [3]. В целом к середине 50-х годов сифилитическая природа поражений нервной системы регистрировалась во всем мире только у 1% больных, что позволило на конгрессе невропатологов в Париже (1955 г.) поставить вопрос: «Конец сифилису нервной системы?»

III период — период «нового подъема заболеваемости» (1990 г. — настоящее время). Зарубежные исследователи связывают увеличение распространенности нейросифилиса с учащением агрессивного течения сифилиса, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией.

Особенно это актуально для США, где зараженность сифилисом среди ВИЧ-инфицированных колеблется от 3% до 35% [6]. На этом фоне сифилис в кратчайшие сроки вызывает поражение нервной системы у 15,7 % больных. В Российской Федерации увеличение заболеваемости нейросифилисом, особенно его поздними формами, обусловлено отдаленными последствиями последней эпидемии сифилиса в середине 90-х годов прошлого века (заболеваемость сифилисом в 1997 г. составила 277,6 человека на 100 тыс. населения), во время которой часть больных либо уклонилась от терапии, либо получила недостаточное лечение. Прогрессивное увеличение числа случаев регистрации нейросифилиса за период 1992—2007 гг., по данным ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, представлено на рис. 2. В 2006 г. заболеваемость ранним нейросифилисом в Российской Федерации составила 0,1 на 100 тыс. населения, поздним нейросифилисом 0,3 на 100 тыс. населения [4]. Если в структуре клинических форм сифилиса, по данным официальной государственной статистики, поздний нейросифилис в 2003 г. составлял 0,17% от всех форм, то в 2007 г. на его долю приходилось уже 0,52% [1].

Патогенез, механизмы развития

Несмотря на давнюю историю изучения нейросифилиса, в понимании патогенеза этого заболевания до сих пор остается много неясного. Опираясь на наш опыт работы с больными нейросифилисом, литературные данные, результаты собственных гистологических исследований, мы разработали свою

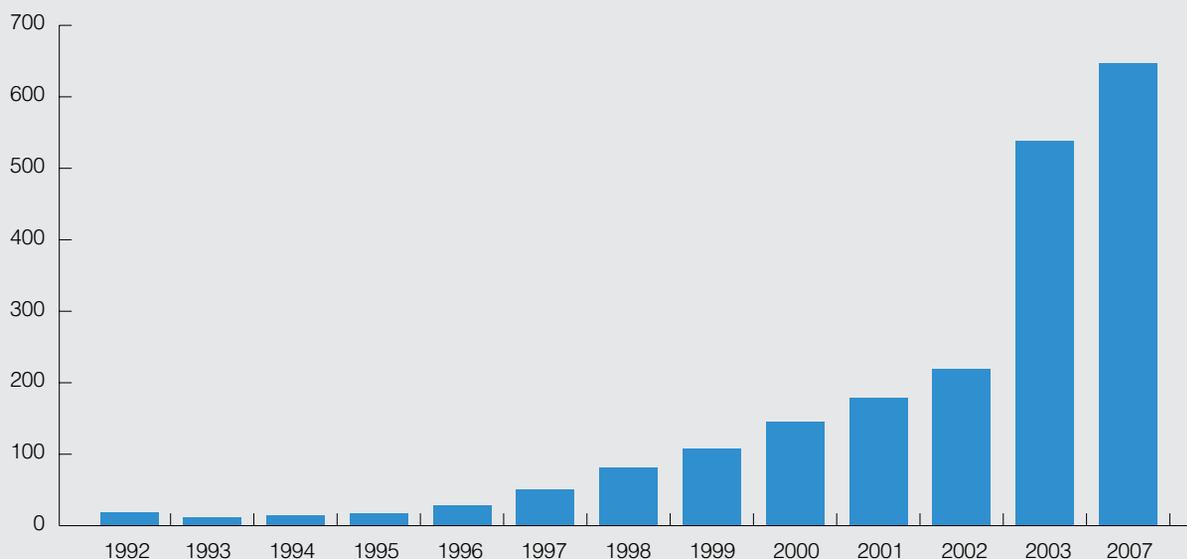


Рис. 2. Число зарегистрированных случаев нейросифилиса в России с 1992 по 2007 г. (абс.)

классификацию поражений нервной системы при сифилисе (таблица 2). Термин нейросифилис подразумевает целый спектр симптомов поражения нервной системы, которые по мере прогрессирования заболевания трансформируются один в другой или сосуществуют в виде динамического состояния. Предлагаемая систематизация отличается от статистических форм нейросифилиса по МКБ-10, так как основана на клинико-морфологическом принципе и включает современные формы сифилиса нервной системы, которые встречаются наиболее часто. Исключены редко встречающиеся формы, такие как сифилитический полиневрит, сифилитический хронический полиомиелит, сифилитический паралич Эрба и др., специфичность которых в свете современных представлений является сомнительной.

Когда инфекция становится генерализованной, центральная нервная система вовлекается почти во всех случаях. В этот период развивается спирохетозный сепсис и проникновение спирохет из менингеальных и/или хориоидных сосудов и лакун в мягкие мозговые оболочки. На этой стадии спирохеты обнаруживаются в цереброспинальной жидкости прежде, чем в ней происходят какие-либо химические и клеточные изменения. Находясь в мягких мозговых оболочках, *T. pallidum* вызывает реакцию

в мезодермальной ткани в виде периваскулярной инфильтрации лимфоцитами, плазматитами и иногда полиморфноядерными лейкоцитами (фото 1). Эти клетки накапливаются в мягкой и паутинной мозговых оболочках вокруг сосудов, происходит пролиферация гистиоцитов. И если заболевание протекает долгое время, в последующем наступает фибропластическая организация. Самые ранние стадии *сифилитического лептоменингита* (воспаление мягкой и паутинной оболочек) могут быть бессимптомными. Только скрупулезное микроскопическое исследование выявляет локальную или диффузную инфильтрацию мягких мозговых оболочек лимфоцитами и плазматитами. При этом не обнаруживаются гидроцефалия и изменения эпендимы желудочков мозга. Если воспалительный процесс в мягких мозговых оболочках становится более интенсивным, фиброзная тканевая реакция может быть резко выражена. Паралич черепных нервов наступает вследствие компрессии нервного корешка экссудатом и фиброзной тканью или вследствие тромбоза питающих сосудов. Наряду с менингеальной реакцией имеется и общая эпендимная реакция, вызванная вероятно присутствием спирохет в жидкости желудочков. Конечной фазой спирохетозного эпендиматита является патологическое разрастание субэпендимной нейроглии — «грануляр-

Таблица 2

Клинико-морфологическая классификация нейросифилиса

Нейросифилис	Патоморфология
Бессимптомный (скрытый) сифилитический менингит: а) острый; б) хронический	Сифилитический хориоэпендиматит без явлений раздражения мозговых оболочек, но в цереброспинальной жидкости присутствуют характерные для нейросифилиса отклонения, может быть, мягкий энцефалит или артериит
Сифилитический менингит: а) сифилитический менингоэнцефалит; б) сифилитический менингомиелит; с) сифилитический менингоррадикулоневрит; д) менинговаскулярный сифилис	Лептоменингит с: а) поражением мозговой паренхимы, черепных нервов, гидроцефалией; б) вовлечением спинного мозга, диффузным или фокальным воспалением твердой мозговой оболочки — гипертрофический шейный пахименингит; с) вовлечением спинальных корешков; д) сифилитическим васкулитом и последующим тромбозом сосудов
Васкулярный сифилис: а) церебральный; б) спинальный	Сифилитический эндартериит Хюбнера с: а) фокальной энцефаломалицией, также присутствует в различной степени выраженности лептоменингит; б) миеломалицией, также присутствует лептоменингит
Сифилитическая энцефалопатия (деменция) (ранее использовался термин прогрессивный паралич)	Хронический менингоэнцефалит — первичное воспалительное поражение мозговой паренхимы в сочетании с менингеальными и васкулярными проявлениями
Сифилитическая миелопатия (ранее использовался термин спинная сухотка)	Хронический миелорадикулит
Сифилитическая энцефаломиелопатия (ранее использовался термин табопаралич)	Сочетание признаков и изменений, характерных для сифилитической энцефалопатии и сифилитической миелопатии
Изолированное поражение черепных нервов при сифилисе	Неврит или атрофия зрительного, кохлео-вестибулярного нервов вследствие хронического сифилитического менингита или менингоэнцефалита
Гуммозный нейросифилис: а) церебральная гумма; б) спинальная гумма	Гранулематозное образование, множественные или одиночные (солитарные) гуммы мозговой оболочки, головного и/или спинного мозга — фокальный хронический сифилитический менингит



Фото 1. Лимфоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

ный» эпендиматит. Как и при большинстве других видов лептоменингитов, адвентициальная, а иногда и другие оболочки сосудов инфильтрированы воспалительными клетками. Интенсивное и длительное повреждение сосудистой стенки, пролиферация субинтимальных фибробластов (так называемый *эндартериит Хюбнера (Heubner)*) могут привести к стенозу или окклюзии просвета сосуда (фото 2). Окклюзия церебрального коркового сосуда может сопровождаться судорожными приступами и может быть причиной инфаркта мозга с результирующими фокальными неврологическими симптомами типа гемиплегии, афазии и т. д. Интенсивный продуктивный сифилитический лептоменингит может вызвать гидроцефалию в результате облитерации субарахноидального пространства в задней черепной ямке и слияния циркуляции цереброспинальной жидкости от задней до средней черепной ямки (сообщающаяся гидроцефалия) или в результате обструкции отверстия Люшка так, что цереброспи-

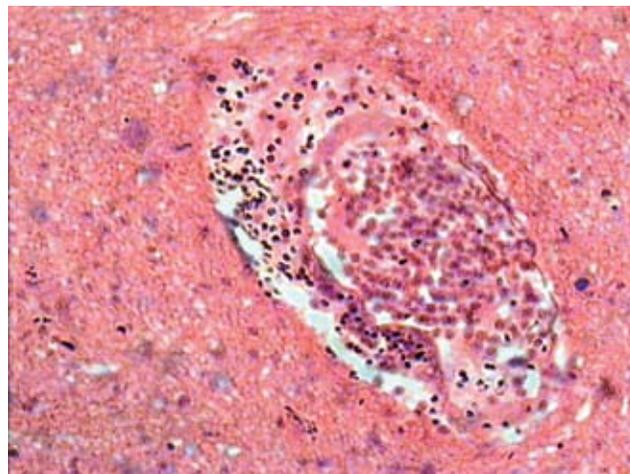


Фото 2. Белое вещество лобной доли. Сифилитический эндартериит Хюбнера. Адвентиция и медиа сосуда пропитаны лимфоцитами и плазматическими клетками, субинтимальные фибробласты пролиферируют, суживая просвет сосуда (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

нальная жидкость не может вытекать из четвертого желудочка (обструктивная гидроцефалия).

Патогенез поражений нервной системы при *сифилитической деменции* продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Предполагается, что в основе развития сифилитической энцефалопатии лежит расстройство церебрального кровообращения в результате действия спирохет на мелкие капилляры и вены. Поражения, похожие по распределению и природе на поражения, характерные для сифилитической деменции, были воспроизведены на собаках путем воздушной эмболизации мелких артерий коры [10]. Обращают на себя внимание универсальность стенозов и окклюзий сосудов, пролиферативные изменения в интимае капилляров коры головного мозга пациентов, больных нейросифилисом. При типичной картине сифилитической энцефалопатии в областях атрофии коры головного мозга выявляется ламинарное или псевдоламинарное выпадение нейронов, вызывающее *status spongiosus* («губчатость») мозговой паренхимы (фото 3). В белом веществе этих или соседних зон атрофии выявляются обширная диффузная или фокальная потеря миелина, отек и некробиоз нейронов (фото 4). Особенность поражений в атрофированных зонах головного мозга заключается в том, что воспалительная реакция — обычно небольшой или умеренной степени, а иногда почти полностью отсутствует. Спирохеты в головном мозге отсутствуют или обнаруживаются при микроскопии после импрегнации серебром только в небольшом количестве. При *ювенильной (врожденной) сифилитической энцефалопатии* изменения подобны таковым

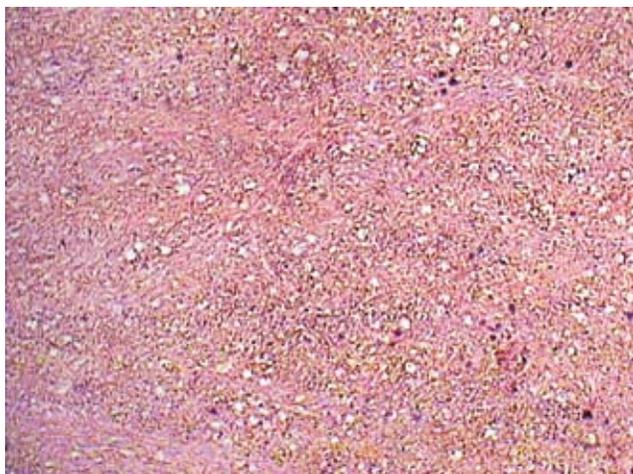


Фото 3. Головной мозг, лобная доля. Распад миелина, дистрофия и выпадение нервных клеток, status spongiosus, лимфоплазмоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

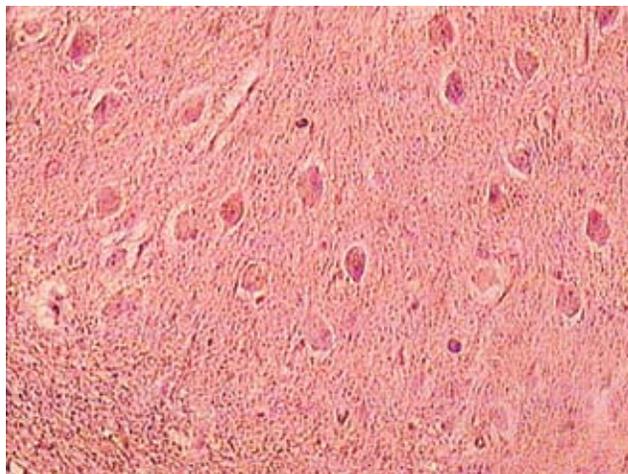


Фото 4. Головной мозг, предцентральная извилина. Дистрофия и некробиоз нервных клеток, периваскулярный и периваскулярный отек, лимфоплазмоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозином, ув. $20 \times 0,40$). Собственные наблюдения

при сифилитической энцефалопатии взрослых. Однако при этой форме обнаруживается больше изменений в мозжечке и стволе мозга.

Макроскопический осмотр спинного мозга при сифилитической миелопатии обнаруживает сморщивание задних столбов так, что задняя поверхность спинного мозга может быть вогнутой, а не выпуклой. На поперечном срезе он имеет серый, полупросвечивающий вид, контрастирующий с незатронутыми боковыми и передними столбами. Изменения в задних столбах могут проследиваться в последовательных секциях через грудные и цервикальные сегменты, обычно оставаясь ограниченными столбом Голля вплоть до верхних сегментов спинного мозга. При осмотре конского хвоста в далеко зашедших случаях задние корешки выглядят более тонкими и серыми, чем передние. Зрительные нервы, если у пациента развилась сифилитическая атрофия зрительного нерва, тонкие и неестественно серые. Паутинная оболочка непрозрачна и утолщена, особенно в области задних столбов, иногда обнаруживаются спайки в области зрительных нервов и хиазмы. Если другие черепно-мозговые нервы вовлечены, они также могут быть атрофичны.

Клиническая характеристика

Менингеальный нейросифилис. Симптомы менингеального нейросифилиса могут развиваться в любое время после первичной инфекции, но обычно становятся явными в течение первых двух лет. К этой форме относятся следующие клинические синдромы:

а). Церебральные. В большей части случаев имеются признаки повышенного внутричерепного дав-

ления и сообщающаяся гидроцефалия. Усиление воспалительного процесса в основании мозга может вызывать поражение черепных нервов. Вовлечение менингеальных оболочек по конвексу головного мозга может обуславливать психические нарушения и судорожные приступы или очаговые неврологические симптомы (менингоэнцефалит).

б). Спинальные. Обычно, когда воспалительный процесс локализован в спинномозговых оболочках, имеются сопутствующие изменения и в белом веществе спинного мозга. Если поражения в спинном мозге достаточно серьезны, это состояние обозначается как сифилитический менингомиелит. Излюбленная локализация спинального лептоменингита — торако-люмбальная часть спинного мозга. Воспалительные изменения в арахноидальной мозговой оболочке могут простираются на корешки нервов и вызывать радикулит или неврит с болями в туловище или конечностях, вместе со слабостью мышц и выпадением сухожильных рефлексов, и тогда клиническую картину сифилитического менингоадикулоневрита бывает трудно дифференцировать с сифилитической миелопатией (*tabes dorsalis*). Существуют описания случаев воспалительных изменений в твердой мозговой оболочке шейного отдела спинного мозга (так называемый шейный гипертрофический пахименингит), с болями, мышечной атрофией и слабостью в верхних конечностях, с вовлечением (или без такового) восходящих или нисходящих путей в спинном мозге. При этом (во время поясничной пункции) обычно обнаруживался субарахноидальный блок. В настоящее время такие случаи — клиническая казуистика.

Васкулярный сифилис. а). Церебральный васкулярный сифилис. Сифилитический васкулит головного мозга клинически характеризуется внезапным появлением признаков тромбоза одной или более ветвей церебральных артерий. Фактически всегда в этих случаях имеется мягкий или умеренной степени менингит. Клинический синдром, обусловленный тромбозом, зависит от топографии ишемизированной области головного мозга, кровоснабжаемой окклюзированным сосудом. Тромбоз средней мозговой артерии и ее ветвей проявляется гемиплегией, гемианестезией, афазией или гемианопсией. Окклюзия основной артерии или ее ветвей приводит к развитию одного из синдромов поражения среднего и продолговатого мозга или мозжечка (паркинсонизм, острое головокружение, диплопия, бульбарные нарушения).

б). Спинальный васкулярный сифилис. Вовлечение в сифилитический процесс спинальных сосудов обычно вторично по отношению к менингеальному воспалению. Признаки такого вовлечения — частичный или полный поперечный миелит. Тромбоз спинальных сосудов обычно происходит в течение первых 10 лет, но может возникать на любой стадии заболевания.

Паренхиматозный нейросифилис. Различные формы паренхиматозного нейросифилиса обычно развиваются в сроки от 5 до 25 лет после первичного инфицирования. При сифилитической энцефалопатии повреждается преимущественно головной мозг, в результате чего основные признаки проявляются в виде изменения личности и ослабления интеллекта иногда до уровня деменции. При сифилитической миелопатии патологические изменения локализуются в спинном и среднем мозге. Клинически это проявляется острыми вспышками боли, висцеральными кризами, атаксией, зрачковыми нарушениями и глазодвигательными параличами (одним из проявлений которых является симптом Арджилл-Робертсона — отсутствие или ослабление прямой и содружественной реакции зрачков на свет при сохранности реакций на конвергенцию и аккомодацию). Первичная атрофия зрительных нервов может быть проявлением сифилитической энце-

фаломиелопатии, но может возникать и как изолированное явление. Ее признаками являются прогрессирующая потеря зрения и различные нарушения полей зрения (скотомы, гемианопсии, концентрическое сужение).

Гуммозный нейросифилис. В настоящее время церебральные гуммы наблюдаются довольно редко. Обычно они развиваются через много лет после начала заболевания и проявляются признаками, подобными другим очаговым повреждениям головного мозга. Гуммы спинного мозга встречается чаще, они развиваются в спинальных мозговых оболочках и компремируют спинной мозг, вызывая частичный или полный моторный и сенсорный дефицит ниже уровня повреждения.

Литература

1. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики / А.А. Кубанова // Вестн. дерматологии и венерологии. 2008. № 5. С. 8—19.
2. Милич М.В. Некоторые вопросы современного нейросифилиса / М.В. Милич // Вестн. дерматологии и венерологии. 1965. № 2. С. 77—80.
3. Милич М.В. Сифилис нервной системы (современное состояние проблемы) / М.В. Милич // Сов. медицина. 1968. № 1. С. 94—99.
4. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 годы (статистические материалы) / ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва. 2007.
5. Marra C.M. Neurosyphilis / C.M. Marra // Curr Neurol Neurosci Rep. Nov 2004. 46. P. 435—440.
6. Marra C.M. Syphilis and Human Immunodeficiency Virus: Prevention and Politics / C.M. Marra // Arch Neurol. Oct 2004. 61: 1505—1508.
7. Mattauschek E. Zweite Mitteilung uber 4134 katamnestisch verfolgte Falle vonluetischer Infektion / E. Mattauschek, A. Pilcz // Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 1913. 15: 608.
8. Merrit H. Neurosyphilis / H. Merrit, R. Adams, H. Solomon // New York, Oxford University Press. 1946. 430 p.
9. Moore J.F. The modern treatment of syphilis / J.F. Moore // 2nd ed., Springfield. 1943. P. 125.
10. Putnam T. Pathogenesis of the cortical atrophy observed in dementia paralytica / T. Putnam, A. Campbell, H. Merrit // Arch. Neurol. and Psychiat. 1937. P. 37—75.
11. Zurhelle E. Liquorkontrolle maximaler Fruhbehandlung mit Vergleichsuntersuchungen bei unbehauelter oder ungenugen behauelter Syphilis. Liquorbeeinflussung durch Malariabehandlung / E. Zurhelle, J. Krechel // Dermat. Ztschr. 1926. 49:305.