

# НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ДИАГНОЗА К ЛЕЧЕНИЮ

## ЧАСТЬ II. ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ, ПРОГНОЗ

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

### Neurosyphilis: from diagnostics to treatment Part II: diagnostics, therapy and prognosis

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 с курсом косметологии и ПО Красноярского Государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор.

Обсуждается современное состояние вопроса поражения нервной системы при сифилисе. Приведены данные по диагностике, терапии и прогнозированию нейросифилиса.

*Ключевые слова: нейросифилис, диагностика, терапия, прогнозирование.*

The article discusses the current concepts of lesions of the nervous system at syphilis. It also presents data about diagnostics, therapy and prognosis of neurosyphilis.

*Key words: neurosyphilis, diagnostics, therapy, prognosis*

#### Диагностика, способы и методы

Рациональная тактика постановки диагноза сифилиса нервной системы подразумевает выполнение следующих мероприятий:

1. Проведение серологических анализов крови и при их позитивности выявление жалоб со стороны нервной системы.
2. Тщательный сбор анамнеза.
3. Проведение полного неврологического обследования, решение вопроса о необходимости люмбальной пункции.
4. Общий анализ и серологические тесты цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного.
5. Трактовка результатов нескольких серологических анализов крови и ЦСЖ в контексте с полученными клиническими данными.

Диагностическая ценность каждого из этих мероприятий неравнозначна. Сбор венерологического анамнеза у пациентов общемедицинской сети представляется трудной задачей даже для дерматовенерологов, не говоря уже о врачах иных специальностей, которым, однако, приходится сталкиваться с проявлениями нейросифилиса чаще, чем сифилидологам. Наш опыт показывает, что большая часть пациентов с поражением нервной системы сифилитического генеза выявляются

впервые не в специализированных дерматовенерологических учреждениях, а на приеме у невролога, окулиста, хирурга, ортопеда, психиатра, отоларинголога и других специалистов [3]. При этом, как правило, больные не склонны сообщать о перенесенном сифилисе, а предъявляют жалобы неспецифического характера. Выявление неврологических жалоб у больных сифилисом в свою очередь требует определенных знаний и настороженности от дерматовенеролога. Следует помнить о том, что больные сифилисом, особенно пожилые пациенты, могут иметь неспецифические неврологические заболевания (остеохондроз, дисциркуляторная энцефалопатия, последствия черепно-мозговых травм, инсульта и многое другое). Неврологическое обследование, проведенное неврологом, позволяет выявить у больного сифилисом общемозговую, очаговую или менингеальную неврологическую симптоматику (или психическую, ортопедическую, глазную симптоматику соответствующими специалистами). Однако клиническая характеристика современных форм нейросифилиса указывает на неспецифичность выявляемых симптомов. Публикации в зарубежной и российской печати свидетельствуют об отсутствии патогномичных признаков поражения нервной системы при сифилисе, включая и зрачковые нарушения Аргайла Робертсона (D. Argyll Robertson, 1869), которые могут наблюдаться при катаракте или хронических интоксикациях [5, 6].

Именно поэтому во главу диагностики нейросифилиса в настоящее время ставится решение вопроса о необходимости люмбальной пункции и проведения общего и серологических анализов ЦСЖ больного. *Исследование ЦСЖ — самая важная лабораторная процедура в установлении диагноза и контроле эффективности лечения сифилиса нервной системы!* Нужно подчеркнуть, что никакое изменение ЦСЖ, за исключением серологических тестов, не является патогномичным для нейросифилиса. Анализы ЦСЖ, которые имеют особое значение в практике: серологические пробы (качественная и количественная пробы). Другие тесты (измерение давления и исследование ликвородинамики, анализ сахара и хлоридов) имеют только вспомогательное значение в дифференциальной диагностике.

**Серологические анализы ЦСЖ.** В качестве нетрепонемных тестов для исследования ЦСЖ используется реакция микропреципитации (РМП) (зарубежный аналог CSF-VDRL-тест) или плазмареагиновый тест RPR (Rapid Plasma Reagin) в качественной и количественной постановке — с неразведенным ликвором и разведенным в 2 и 5 раз. Чувствительность РМП в ЦСЖ колеблется от 10 до 89 % в зависимости от клинической картины. Иногда выявляются ложноположительные результаты РМП в ликворе. Чаще всего это происходит из-за присутствия в ЦСЖ форменных элементов крови (при травматично выполненной люмбальной пункции), высокой концентрации белка или наличия у больного системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний. Трепонемные тесты для исследования ЦСЖ: реакция иммунофлуоресценции (РИФ) в двух модификациях (РИФ-200 и РИФ-абс в ЦСЖ), зарубежный аналог CSF-FTA-abs), иммуноферментный анализ (ИФА; зарубежный аналог ELISA-test), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА; зарубежный аналог TRHA — *Treponema pallidum hemagglutination assay*). Трепонемные тесты более чувствительны при выявлении нейросифилиса (чувствительность 95—98 %, чем РМП в ЦСЖ но более склонны к ложноположительным результатам из-за контаминации пробы ликвора кровью, присутствия иммуноглобулинов сыворотки в ЦСЖ или вследствие технических погрешностей).

**Содержание клеток в ЦСЖ.** Подсчет клеток должен быть выполнен немедленно после выведения ликвора, так как в пробирке возможен их быстрый аутолиз. Довольно точная, но не абсолютно надежная оценка клеточного состава ЦСЖ может быть сделана даже после 24—48 ч., если жидкость хранится в холодильнике. При сифилисе нервной системы в ЦСЖ фактически всегда преобладают лимфоциты, но другие классы клеток также часто присутствуют, особенно при остром сифилитическом менингите, при котором регулярно обнаруживаются большие

моноциты и полиморфно-ядерные лейкоциты. При сифилитической деменции могут быть найдены все типы клеток, включая плазматиты, макрофаги, палочкоядерные клетки, фибробласты и редкие полиморфно-ядерные лейкоциты. При нейросифилисе клеток в ЦСЖ преимущественно имеют гематогенное происхождение и проникают в субарахноидальное пространство вследствие воспаления в мозговых оболочках и разрушения гематоэнцефалического барьера, но возможно, что некоторые клетки, находящиеся в периваскулярных (Вирхов — Робена) пространствах коры мозга, могут напрямую проникать через «плотные» межклеточные контакты эпендимы желудочков. Количество клеток в ликворе позволяет примерно судить о степени выраженности менингита, хотя это не всегда верно, так как встречаются некоторые случаи с большим количеством клеток в ЦСЖ, при которых обнаруживают только умеренную степень менингеального воспаления на аутопсии. У 1/3 всех больных ранним сифилисом (первичная или вторичная стадия) небольшой плеоцитоз может быть единственным признаком вовлечения нервной системы. Уровень плеоцитоза при остром менингеальном нейросифилисе составляет 100—2000 клеток в 1 мм<sup>3</sup>, при хроническом менингите — до 100 клеток в 1 мм<sup>3</sup>. При сифилитической энцефалопатии и миелопатии в ЦСЖ обычно можно найти 25—75 клеток в 1 мм<sup>3</sup>, при выраженном воспалении мягких мозговых оболочек может встречаться и более высокий плеоцитоз. Иногда ликвор больных паренхиматозным нейросифилисом может содержать менее 10 клеток в 1 мм<sup>3</sup>. Это особенно распространено в поздней или, так называемой, «выгоревшей» стадии сифилитической миелопатии. При хроническом менингите и васкулярном нейросифилисе выраженность плеоцитоза является переменной и зависит от степени воспаления мозговых оболочек.

**Содержание белка.** При сифилисе нервной системы содержание белка значительно повышено при остром сифилитическом менингите и при хроническом спинальном менингите или гумме, при которых может быть найден субарахноидальный блок, нарушающий нормальную ликвороциркуляцию и способствующий застаиванию ЦСЖ. В ранних нелеченых случаях сифилитической миело- и энцефалопатии качественные глобулиновые реакции (Панди, Нонне — Апелта) всегда положительны, а содержание белка увеличивается обычно до 0,5—1,0 г/л, иногда обнаруживается более высокий его уровень (1,0—2,5 г/л). Содержание общего белка и качественные глобулиновые реакции весьма часто нормальны при «выгоревшем» паренхиматозном нейросифилисе.

Индекс IgG в ЦСЖ (отношение количества иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке пациента) имеет более высокую чувствительность для диагностики нейросифилиса, чем уровень белка.

Этот метод предполагает выявление олигоклональных IgG к бледной трепонеме в ЦСЖ пациентов [9]. Если IgG-индекс  $> 0,7$ , это свидетельствует о синтезе антитрепонемных антител в подбололочном пространстве головного мозга. Другой способ обнаружения локализации продукции антител заключается в сравнении концентрации антитрепонемных IgM в ЦСЖ и концентрации IgM в крови. При синтезе антител в ЦНС индекс IgM в ЦСЖ в 3—75 раз выше, чем в крови ( $> 0,07$ ) [8].

Таким образом, в каждом случае диагностика нейросифилиса представляет собой комплексную оценку совокупности анамнестических данных, неврологической симптоматики, серологических анализов крови, общего и серологического анализов ЦСЖ. Попытка установления диагноза нейросифилиса только по одному из вышеназванных критериев и игнорирование остальных всегда приводит к ошибочному диагнозу, за которым стоят судьбы и здоровье пациентов. Ниже мы приводим критерии диагностики нейросифилиса, принятые в Европе [1].

**Давление ЦСЖ и ликвородинамика.** Повышение давления ЦСЖ необычно для нейросифилиса, кроме сифилитического менингита, при котором воспалительный процесс может препятствовать движению и поглощению жидкости. Высокое давление может также быть выявлено у пациентов с солитарной гуммой. Этот тип поражения — клиническая редкость. Повышенное давление при менингеальном нейросифилисе (200—300 мм вод. ст.) обычно сопровождается другими изменениями в ликворе (плеоцитоз и положительные серологические тесты), которые указывают на сифилис. Диагноз в случае солитарной гуммы может быть чрезвычайно затруднен, так как другие расстрой-

ства в ликворе могут отсутствовать. Небольшое повышение давления ЦСЖ (до 160 мм вод. ст.) может быть обнаружено в первичной и вторичной стадиях сифилиса. Это может быть единственным признаком начала вовлечения центральной нервной системы в патологический процесс. Циркуляция ЦСЖ у большинства больных нейросифилисом нормальна. Ее оценка важна в основном при дифференциальном диагнозе сифилиса и опухоли спинного мозга. В последнем случае будут выявляться признаки ликвородинамического блока. Ликвородинамический блок может встречаться при локализации гуммы в спинном мозге и при сифилитическом цервикальном гипертрофическом пахименингите. Эти случаи — клиническая редкость в настоящее время.

**Содержание сахара.** *T. pallidum* способна вызывать гликолиз *in vitro*, и неудивительно, что низкое содержание сахара иногда обнаруживается в случаях нейросифилиса. Однако, как правило, уровень сахара при нейросифилисе нормален, кроме случаев острого менингита, паренхиматозного нейросифилиса и у ВИЧ-инфицированных больных [10].

**Содержание хлоридов.** При нейросифилисе содержание хлоридов в крови и ЦСЖ обычно нормально, если нет таких осложнений, как лихорадка, рвота или уремия.

Полимеразная цепная реакция в ЦСЖ способна обнаружить ДНК *T. pallidum* в минимальных количествах ликвора, однако специфичность этого метода продолжает обсуждаться в научной печати. Большинство авторов считают, что этот метод требует проведения проспективных наблюдений [7].

Данные, выявляемые при использовании методов визуализации у больных нейросифилисом, неспецифичны [11]. При обследовании обнаруживают,

#### ПРЯМОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА

Положительный результат VDRL (РМП) в ЦСЖ



#### КОСВЕННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА НАЛИЧИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА

Положительные результаты РПГА/МНА-ТР и(или) РИФ-абс. в ЦСЖ

и

Увеличение числа лимфоцитов ( $> 10/\text{мм}^3$ ) в ЦСЖ

+

Ig G-индекс  $\geq 0,70$  и(или) Ig M-индекс  $\geq 0,10$  в ЦСЖ

как правило, многоочаговый инфаркт и/или множественное поражение белого вещества (рис. 1, 2). В целом использование магнитно-резонансной томографии предпочтительнее компьютерной томографии из-за лучшей визуализации белого вещества. Однако компьютерная томография может быть более полезна в диагностике осложнения сифилитической цереброваскулярной патологии по типу внутримозгового кровоизлияния. Неспецифические рентгенологические находки сосудистых окклюзий типа инфаркта или артериита, корковых повреждений с усилением сигнала от смежных мозговых оболочек, диффузного или очагового увеличения и изменений белого вещества важны в дифференциальном диагнозе нейросифилиса. Решающее значение в диагностике васкулярного сифилиса имеет магнитно-резонансная ангиография (МРА). При МРА определяется четкообразная форма передней и средней мозговых артерий. В отличие от атеросклеротического поражения сосудов при сифилитическом васкулите сужение просвета сосудов имеет большую протяженность и нет признаков окклюзии бифуркации сонных артерий. При МРА выявляются изменения, характерные для артериитов при системной красной волчанке и узелковом периартериите, что может затруднить дифференциальную диагностику.

Рутинные лабораторные анализы (цитоз, содержание белка и серологические тесты) зарекомендовали себя как прогностически важные в диагностике манифестного нейросифилиса. Единственно достоверной серологической реакции (так называемого золотого стандарта) для постановки диагноза нейросифилиса на сегодняшний день нет.

*Дифференциальный диагноз нейросифилиса* проводят с менингитами любой этиологии, нейросенсорной тугоухостью различного происхождения, миелитом иной этиологии, опухолями головного и спинного мозга, тромбозами сосудов спинного мозга, рассеянным склерозом, цереброваскулярными заболеваниями неспецифической этиологии, черепно-мозговыми травмами, шизофренией и хронической интоксикацией (чаще всего алкогольной).

### Терапия и прогнозирование

После того как Mahoney (США) в 1943 г. предложил синтетический пенициллин для лечения сифилиса, полностью утратили свое значение и никем не применяются (в настоящее время) препараты йода, ртути, висмута, мышьяка и противомаларийные препараты. Специфическое лечение нейросифилиса проводят с целью микробиологической санации пациента путем создания трепонемоцидной концентрации пенициллина в ЦСЖ — 0,018 мкг/мл.

В соответствии с клиническими рекомендациями [2] предусматривается лечение больных ранним нейросифилисом (A51.4) и лечение больных поздним нейросифилисом (A52.1—A52.3). В основе этой тера-

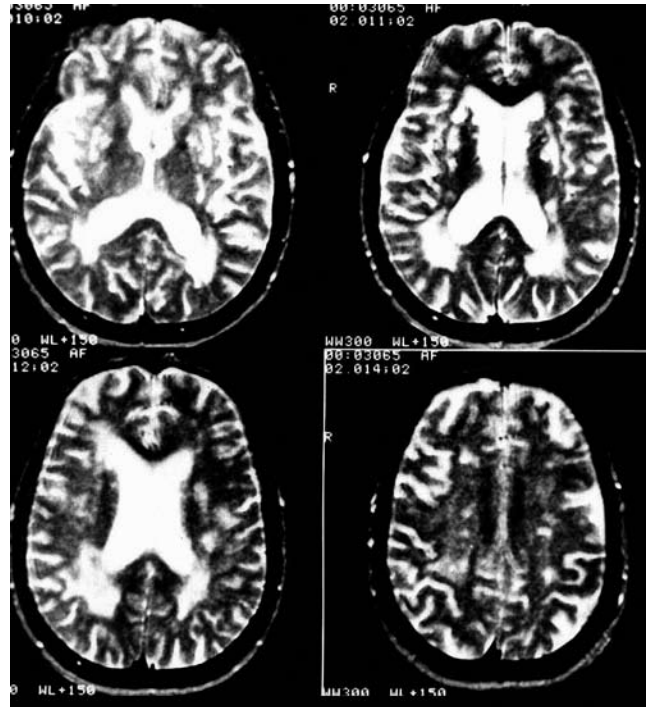


Рис. 1. МРТ головы больного сифилитической деменцией: множественное поражение белого вещества, смешанная гидроцефалия, перивентрикулярный лейкоареоз, атрофия коры головного мозга. Собственные наблюдения

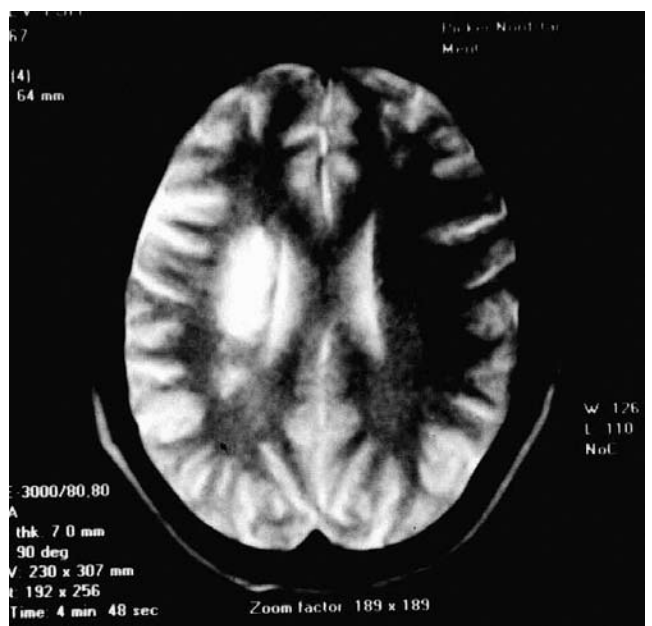


Рис. 2. МРТ головы больного менинговаскулярным сифилисом: в правом полушарии в области внутренней капсулы определяется ишемический очаг размером 3×4 см, атрофия коры головного мозга. Собственные наблюдения



пии лежит назначение 10 000 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли кристаллической (БНСК) внутривенно капельно 2 раза в сутки ежедневно (или внутривенное струйное введение БНСК, с разделением суточной дозы 12 000 000—24 000 000 ЕД на 6 инъекций) при ранних формах — 14 дней, при поздних формах — 2 повторных курса по 14 дней с интервалом в 2 нед. Обращает на себя внимание использование в качестве препарата выбора водорастворимой формы пенициллина — бензилпенициллина натриевой соли кристаллической. В настоящее время применение БНСК единодушно поддерживается всеми отечественными и зарубежными исследователями из-за ее способности лучше (по сравнению с дюрантными пенициллинами) проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и санировать нервную систему. Состояние ГЭБ при сифилисе (при отсутствии провоцирующих и коморбидных факторов) характеризуется как «флюктуирующее» — от повышенной проницаемости при раннем нейросифилисе до нормальной или пониженной проницаемости в поздних («выгоревших») стадиях. Проницаемость ГЭБ при раннем нейросифилисе может снижаться на фоне неадекватной или нерациональной терапии, а при поздних формах может повышаться при воздействии провоцирующих факторов (травма, гипертермия, иммунодефицитные состояния и т. д.). Показателем состояния ГЭБ при сифилисе является содержание клеток и белка в ЦСЖ — повышение белково-клеточных параметров ЦСЖ соответствует повышенной проницаемости ГЭБ. В этой связи дискуссионным представляется пероральное применение в качестве меры для предотвращения реакции обострения преднизолона 50—90 мг в первые 3—5 дней пенициллинотерапии



Рис. 3. Поражение правого коленного сустава при сифилитической миелопатии (табетическая артропатия — «сустав Шарко»): сустав деформирован, рекурвирован в нефизиологической плоскости. Собственные наблюдения

или в течение всего курса специфического лечения, так как хорошо известны мембраностабилизирующие свойства глюкокортикостероидов, снижающие проницаемость ГЭБ (на этом, собственно, и основаны противовоспалительный и противоотечный эффекты стероидных гормонов). Существующие методики терапии поздних форм нейросифилиса с использованием водорастворимых форм пенициллина не всегда позволяют добиться трепонемоцидной концентрации антибиотика в ЦСЖ, что значительно ухудшает прогноз заболевания [5]. В настоящее время проводятся исследования по комбинированному применению осмодиуретиков (маннитола) и пенициллина в условиях временного осмотического «прорыва» ГЭБ, что позволяет добиться уверенной санации центральной нервной системы [4].



Рис. 4. Рентгенограмма «сустава Шарко» при табетической артропатии: суставные поверхности деформированы, суставной хрящ разрушен, отечность мягких тканей. Собственные наблюдения

Реакция на лечение признается адекватной, если через 6 мес. после его завершения число клеток в ЦСЖ нормализуется, а концентрация белка (если исходно она была повышена) снижается. В последующем рекомендуется повторно исследовать ЦСЖ с интервалами 6 мес. на протяжении 2 лет. Весь этот период число клеток в ЦСЖ должно оставаться нормальным, а концентрация белка — неуклонно снижаться. Титр МРП(RPR) в ЦСЖ уменьшается, но реакция может оставаться положительной в течение нескольких лет.

*Прогнозирование.* Основной целью лечения больных бессимптомным сифилитическим менингитом является предупреждение развития клинически манифестного нейросифилиса, и пенициллин успешно излечивает таких пациентов. Лечение больных сифилитическим менингитом дает хорошие результаты, происходит санация ЦСЖ, отсутствует прогрессирование в паренхиматозный нейросифилис. Для больных менингovasкулярным сифилисом прогноз лучше, чем для больных, перенесших инсульт атеросклеротической этиологии. Регрессу неврологических расстройств способствуют более молодой возраст пациентов и поражение артерий среднего и мелкого калибра. При применении пенициллина происходит санация ЦСЖ и задерживается трансформация менингovasкулярного сифилиса в паренхиматозный нейросифилис. Полного исчезновения неврологических расстройств обычно не наблюдается. Паренхиматозный нейросифилис (сифилитические энцефалопатия и миелопатия, атрофия зрительного нерва) наиболее устойчивы к терапии. Наилучшим эффектом считается отсутствие прогрессирования заболевания и восстановление нормальных показателей клеточного состава и белка в ЦСЖ. Считается, чем раньше начата

пенициллинотерапия и чем менее выраженными были проявления паренхиматозного нейросифилиса на момент лечения, тем лучше прогноз. Снижение зрения, развитие слепоты, психические отклонения, нарушение локомоторных функций и опорно-двигательного аппарата (рис. 3, 4), как правило, вызывают стойкую инвалидизацию пациентов.

### Литература

1. Гох Б.Т. Европейское руководство по ведению больных с сифилисом / Б.Т. Гох, П.К. Ван Воорст Вадер. Европейское руководство по ЗППП. М.: Пресс. 2004. С. 17–29.
2. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. 300 с.
3. Прохоренков В.И. Нейросифилис (патогенез, диагностика, лечение) / В.И. Прохоренков, М.В. Родиков, Д.Н. Мисенко и др. // *Вестн. дерматол. и венерологии*. 1997. № 5. с. 38–44.
4. Родиков М.В. Концентрация пенициллина в спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом, получающих стандартную терапию / М.В. Родиков, В.И. Прохоренков // *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней*. 2008. № 2. С. 59–61.
5. Родиков М.В. Современные аспекты нейросифилиса / М.В. Родиков, В.И. Прохоренков // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008. № 1. С. 54–58.
6. Britton L.J. Neurosyphilis: not to be forgotten / L.J. Britton, B.E. Joyner, A.H. Ewart // *Intern Med J.* May 2004. № 34 (5). P. 299–300.
7. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment / G.T. Noordhoek, E.C. Wolters, M.E. de Jonge, et al. // *J. Clin. Microbiol.* 1991 Sep. № 29 (9). P. 1976–84.
8. Effect of early and late syphilis on central nervous system: cerebrospinal fluid changes and neurological deficit / R. V. W. Van Eijk et al. // *Gentourin Med.* 1987. № 63. P. 77–82.
9. Luger A.F. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis / A.F. Luger, B.L. Schmidt, M. Kaulich // *Int J. STD AIDS.* 2000. № 11. P. 224–234.
10. Marra C.M. Syphilis and Human Immunodeficiency Virus: Prevention and Politics / C.M. Marra // *Arch Neurol.* Oct 2004. № 61. P. 1505–1508.
11. Syphilitic myelitis with diffuse spinal cord abnormality on MR imaging / E.Y. Tsui, S.H. Noge, L. Chow, et al. // *Eur Radiol.* Dec 2002. № 12 (12). P. 2973–6.