

Проблемы диагностики нейросифилиса на современном этапе

Т. Л. Визило¹, *vizilo@yandex.ru*

Т. В. Попонникова¹, *poponnikova@kurier.ru*

И. Ф. Федосеева¹, *irenf1@yandex.ru*

Е. Д. Васенина², *edvasenina@rambler.ru*

1 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

2 Новокузнецкий филиал ГБУЗ КО КОККД им. акад. Л. С. Барбараша; 654041, Россия, Новокузнецк, ул. Кузнецова, 35

Резюме. На современном этапе в России наблюдается тенденция к увеличению регистрации случаев нейросифилиса на фоне снижения заболеваемости сифилитической инфекцией в целом. Рост заболеваемости нейросифилисом отражает ситуацию с повышением частоты первичных форм сифилиса в конце 90-х – начале 2000-х годов, когда в нашей стране разразилась эпидемия этого заболевания. По мнению большинства специалистов, бледная трепонема всегда попадает в нервную систему, причем в одних случаях ее присутствие является транзиторным, а в других наблюдается асимптомное персистирование, в третьих манифестирует нейросифилис. В настоящее время лечение сифилиса проводится чаще всего амбулаторно дюрантными формами (бензатинбензилпенициллины), которые создают длительную (в течение нескольких суток и вплоть до 18–21 дня после однократного введения), но низкую концентрацию пенициллина в организме. Препараты плохо преодолевают гематоэнцефалический барьер, следовательно, при недиагностированном скрытом сифилитическом менингите не достигается санация ликвора и сохраняется возможность развития поздних манифестных форм нейросифилиса. Авторы описывают трудности диагностики нейросифилиса и приводят клинический случай ишемического инсульта у молодого больного с нейросифилисом. Лабораторные данные подтвердили наличие сифилиса, а ликворологическое обследование и клинические данные позволили установить диагноз менинговаскулярного сифилиса. Авторы отмечают, что особого внимания требует соблюдение алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов при наличии у них нарушений функций центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха независимо от давности предполагаемого заражения и предполагаемой серорезистентности. Поскольку нейросифилис является междисциплинарной проблемой, необходимо комплексное клинико-лабораторное и клинико-инструментальное обследование пациентов с участием врачей разного профиля.

Ключевые слова: поздний нейросифилис, сифилис, менинговаскулярный сифилис, серодиагностика.

Для цитирования: Визило Т. Л., Попонникова Т. В., Федосеева И. Ф., Васенина Е. Д. Проблемы диагностики нейросифилиса на современном этапе // Лечашний Врач. 2021; 10 (24): 28–34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.10.005

The difficulties of diagnosis of neurosyphilis at the modern stage

Tatiana L. Vizilo¹, *vizilo@yandex.ru*

Tatiana V. Poponnikova¹, *poponnikova@kurier.ru*

Irina F. Fedoseeva¹, *irenf1@yandex.ru*

Ekaterina D. Vasenina², *edvasenina@rambler.ru*

1 FSBEI HE Kemerovo State Medical University of the Healthcare Ministry of the Russian Federation; 22A Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia

2 Novokuznetsk branch of Kemerovo Cardiology Center named after L. S. Barbarash; 35 Kuznetsova str., Novokuznetsk, 654041, Russia

Abstract. At the modern stage in Russia, we can observe the tendency of increase in recording cases of neurosyphilis against the background of reduction of morbidity rate of syphilitic infection in general. Increase of neurosyphilis morbidity reflects the situation of frequency increase of primary forms of syphilis in the end of the 90s – beginning of the 2000s, when our country faced with epidemic of this disease. Most experts assume that treponema pallidum always penetrates in the nervous system, in some cases its presence being transitory, in other cases, we observe asymptomatic persistence, and in some, neurosyphilis manifests. Currently, most often syphilis therapy takes place on outpatient basis with repository forms ((Benzathine benzylpenicillins) which create long (during several days and up to 18–21 days after one-time administration), but low concentration of penicillin in the body. These drugs badly overcome blood-brain barrier, consequently, if syphilitic meningitis is latent and not diagnosed, liquor sanation is not achieved, and potential development of neurosyphilis manifest forms is retained. The authors describe the difficulties of diagnosis of neurosyphilis and a clinical case of ischemic stroke in a young patient with neurosyphilis. Diagnosis of syphilis was confirmed by laboratory studies; liquor tests and clinical data allowed to diagnose meningovascular syphilis. The authors highlight that special attention should be paid to observance of algorithm of clinical-laboratory examination of patients if they have disorders in functions of central and peripheral nervous systems, organs of vision and hearing, regardless of remoteness of supposed infection and supposed seroresistance. As neurosyphilis is interdisciplinary problem, complex clinical-laboratory and clinical-instrumental examination of patients is required, involving medical specialists of different profiles.

Keywords: late onset neurosyphilis, syphilis, meningo-vascular syphilis, serodiagnosis.

For citation: Vizilo T. L., Poponnikova T. V., Fedoseeva I. F., Vasenina E. D. The difficulties of diagnosis of neurosyphilis at the modern stage // Lechaschi Vrach. 2021; 10 (24): 28-34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.10.005

Нейросифилис (НС) был самой распространенной патологией на рубеже XIX–XX веков, и практически вся семиотика нервных болезней описана в процессе его изучения. Введение пенициллина в арсенал противосифилитических средств в 1943 г. привело к значительному снижению частоты НС, в неврологических стационарах практически перестали встречаться симптомные формы раннего НС, а в венерологических больницах прекратилось широкое применение диагностических лумбальных пункций при ранних формах сифилиса для выявления скрытого сифилитического менингита.

На современном этапе в России наблюдается тенденция к увеличению регистрации случаев НС на фоне снижения заболеваемости сифилитической инфекцией в целом. В настоящее время отмечен рост заболеваемости поздними формами сифилиса, увеличение числа случаев НС в 3,6 раза с 2002 по 2017 г., позднего НС – в 5,7 раза с 2002 по 2017 г. [1].

Рост заболеваемости НС отражает ситуацию с повышением частоты первичных форм сифилиса в конце 90-х – начале 2000-х годов, когда в нашей стране разразилась эпидемия этого заболевания. Доэпидемический уровень заболеваемости в СССР в 1989 г. составлял 4,3 случая на 100 тыс. населения; больные НС были единичными (по данным официальной статистики – не более 20 случаев в год во всем СССР).

В 1990-1997 гг. число случаев сифилиса в России ежегодно увеличивалось в 1,5-2 раза и достигло пика – 277,3 случая на 100 тыс. населения, что в 63 раза выше доэпидемического уровня. С 2002 г. в структуре НС отмечается преобладание поздних форм [2].

В настоящее время лечение сифилиса проводится чаще всего амбулаторно дюрантными формами (бензатинбензилпенициллины), которые создают длительную (в течение нескольких суток и вплоть до 18-21 дня после однократного введения), но низкую концентрацию пенициллина в организме. Препараты плохо преодолевают ГЭБ, следовательно, при недиагностированном скрытом сифилитическом менингите не достигается санация ликвора и сохраняется возможность развития поздних манифестирующих форм НС [3].

По мнению большинства специалистов, бледная трепонема всегда попадает в нервную систему, причем в одних случаях ее присутствие является транзиторным, а в других наблюдается асимптомное персистирование, в третьих манифестирует НС. Бледная трепонема может избирательно воздействовать на отдельные системы организма, оставляя нетронутыми другие.

Развитие НС у инфицированных зависит не только от неадекватно проведенной терапии, но и от особенностей возбудителя, а также и от полиморфизма генов инфицированного человека. На сегодняшний день доказано существование определенных субтипов *Treponema pallidum* (*Tr. pallidum*), которые ассоциированы с патологией нервной системы (НС возникает у 50% инфицированных 14 d/f субтипов *Tr. pallidum*) [4]. Более высокая вероятность развития НС отмечена у пациентов с полиморфизмом генов в трех Toll-подобных рецепторах, так как некоторые одиночные нуклеотидные полиморфизмы снижают врожденный иммунный ответ человека

на липопептиды и липопротеины спирохет, что может приводить к изменению его восприимчивости к спирохетозам [5].

Нейросифилитические поражения центральной и/или периферической нервной системы, вызванные инвазией бледной трепонемы в организм взрослого человека или плода (при приобретенном или врожденном сифилисе соответственно), различны по патогенезу, клинической и патоморфологической картине, течению, прогнозу и объединены только единством этиологии. В настоящее время НС рассматривают как симптомокомплексы, обусловленные поражением нервной системы *Tr. pallidum*, которые по мере прогрессирования заболевания трансформируются один в другой или существуют в виде динамического процесса.

НС традиционно разделяют на ранний и поздний.

Ранний НС развивается обычно в первые 5 лет после заражения, но известны случаи его выявления в более поздние сроки; поражаются мозговые оболочки и сосуды головного и спинного мозга (менинговаскулярный процесс), преобладают экссудативно-воспалительные и пролиферативные процессы.

Поздний НС развивается обычно спустя 5 и более лет с момента заражения, но известны случаи его возникновения и в более ранние сроки; поражается нервная паренхима головного и спинного мозга (паренхиматозный процесс); преобладают дегенеративно-дистрофические процессы. Во многих случаях установить точное время заражения не представляется возможным, так как неизвестно, когда оно произошло. Клинически отличить ранние (мезенхимные) формы НС от поздних (паренхиматозных) при жизни человека не всегда возможно. Основанное на характере патоморфологических изменений в нервной системе деление НС на ранние (мезенхимные) и поздние (паренхиматозные) формы может не совпадать с временной периодизацией; при аутопсиях обнаруживаются переходные формы НС: на ранних стадиях – признаки поражения паренхимы, на поздних – сохраняются признаки поражения мезенхимы.

Общепринятой классификации НС нет. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) НС подразделяют на:

- A52.1 – Нейросифилис с симптомами;
- A52.2 – Асимптомный нейросифилис;
- A52.3 – Нейросифилис неуточненный;
- A51.4 – Другие формы вторичного сифилиса.

Однако данная классификация не полностью отражает клинические формы заболевания: нет разделения асимптомного НС на ранний и поздний, в связи с чем все больные с бессимптомным течением НС независимо от давности заболевания относятся к позднему НС (A52.2), а раннее поражение нервной системы включено в пункт A51.4 – Другие формы вторичного сифилиса.

В отечественной практике используется также следующая классификация НС с симптомами:

1. Менинговаскулярный нейросифилис: церебральный (менингит, менингоэнцефалит, инсульт).
2. Паренхиматозный сифилис: прогрессивный паралич; спинная сухотка; табопаралич; атрофия зрительных нервов.
3. Гуммозный нейросифилис [6].

Психоневрология

Клиническая картина НС весьма полиморфна. Нет ни одного неврологического синдрома, который не встречался бы при НС, нередко первые признаки болезни обнаруживают офтальмологи или оториноларингологи. Наиболее часты такие проявления НС, как менинговаскулярный сифилис, сифилитический менингит, гуммозный нейросифилис, прогрессивный паралич, спинная сухотка, атрофия зрительного нерва, асимптомный НС.

Менинговаскулярный сифилис – нарушение мозгового кровообращения, связанное с поражением сосудов мозга сифилитической природы. При этой форме НС развивается эндартериит с периваскулярным отеком (артериит Гюбнера – поражение артерий крупного и среднего диаметра и артериит Нисселя–Альцгеймера – патология сосудов малого калибра), редко – аневризмы сосудов мозга. Сужение просвета сосудов предрасполагает к их тромбозам и окклюзиям, цереброваскулярной ишемии. Инсульт возникает примерно через 7 лет после первичного инфицирования, при этом чаще страдает бассейн средней мозговой артерии, реже – вертебробазилярный бассейн. При инсульте, вызванном НС, часты начальные явления подострого энцефалического пророма: головная боль, бессонница, головокружение или психическая патология (изменения личности, эмоциональная лабильность, снижение памяти). Особенностью развивающихся парезов является их обратимость при своевременном назначении специфического лечения [7]. Постинсультная деменция носит лакунарный характер с раздражительностью, снижением интеллектуальных возможностей, однако сохраняются правильное поведение и критика к своему состоянию. Часто развиваются эпилептиформные припадки с тенденцией к учащению вплоть до эпилептического статуса. Нарушения психики характеризуются приподнятым настроением, эйфорией, расстройствами памяти, конфабуляциями, резким снижением критики. При неврологическом обследовании симптомы соответствуют локализации сосудистого поражения [8, 9].

Поражение спинного мозга при сифилисе имеет свои особенности. Специфический процесс локализуется преимущественно в венозной системе, обладающей большим числом анастомозов, что нередко способствует скрытому протеканию патологического процесса. У больных медленно нарастают парезы, нарушения чувствительности, расстройства функции сфинктеров. Клинические симптомы поражения артериальной системы спинного мозга зависят от локализации процесса. В 1904 г. отечественный невролог П. А. Преображенский описал сифилитическое поражение передней спинальной артерии (параплегия нижних конечностей, диссоциированная паранестезия, дисфункция тазовых органов, трофические расстройства), позднее синдром был назван его именем.

При дифференциальной диагностике васкулярного сифилиса центральной нервной системы с атеросклеротическим процессом существуют отличительные признаки, дающие возможность определять люэтическую природу поражения: изменения при сифилисе наступают в относительно молодом возрасте; часто поражаются отдельные участки сосудов при совершенной интактности сосудистой системы в целом; имеется тенденция к облитерации и фиброзу при отсутствии склонности к атероматозному распаду и петрификации – участок сосуда превращается в белый твердый шнур с эксцентрично расположенным просветом; наличие других проявлений сифилиса [10, 11].

Сифилитический менингит встречается у больных молодого возраста; пациенты предъявляют жалобы на головную

боль, головокружение, снижение зрения, слуха; возможно поражение черепно-мозговых нервов: зрительного, глазодвигательного, слухового, тройничного, лицевого; могут наблюдаться умеренные когнитивные расстройства. Важно отметить, что у больных сифилитическим менингитом могут отсутствовать менингеальные симптомы, что существенно затрудняет диагностику [12].

Гуммозный нейросифилис встречается в настоящее время чрезвычайно редко. Гуммы чаще располагаются в основании головного мозга, шейном или среднегрудном отделе. Если гуммы локализуются на выпуклой (конвекситальной) поверхности головного мозга, возникают джексоновские припадки, эпизоды моторной или сенсорной афазии, преходящие моно- и гемипарезы. При локализации в лобных долях возможны изменения психики в виде апатаобулического синдрома. По клиническим проявлениям гумма напоминает опухоль мозга, с которой и следует проводить дифференциальную диагностику. Симптомокомплекс гуммы спинного мозга выражается клиникой экстрамедуллярной опухоли: начальными проявлениями могут быть корешковые боли и гипералгезия, судороги в мышцах соответствующих сегментов. При односторонней локализации гуммы в спинном мозге или оболочках развивается синдром Броун–Секара (центральный парез, расстройство мышечно-суставного чувства на стороне очага и нарушение болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне). Иногда гуммы спинного мозга дебютируют остро возникшей неврологической симптоматикой вследствие сдавления или закупорки сосудов. При гуммозном НС в ликворе увеличено количество клеток и белка, положительны серологические реакции.

Прогрессивный паралич – хронический менингоэнцефалит, который развивается через 5–15 лет от инфицирования сифилисом, неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу. К типичным проявлениям относятся прогрессирующая деменция, генерализованные эпилептические припадки, миоклонии, параличи, нарушения зрачковых рефлексов, речи и функции тазовых органов. Психические расстройства более выражены, чем неврологические: у пациента появляется раздражительность, агрессия, утрата критики к своему состоянию, позднее присоединяется неадекватное поведение, депрессия, бредовые идеи и галлюцинации.

Спинная сухотка развивается через 8–25 лет после заражения, мужчины страдают в 4–7 раз чаще, чем женщины. Симптоматика определяется преимущественным поражением задних корешков и задних канатиков спинного мозга, дегенеративным явлением сопутствуют воспалительные процессы мягкой мозговой оболочки дорсальной поверхности спинного мозга. В клинической картине первыми возникают чувствительные нарушения: снижаются вибрационная чувствительность и затем суставно-мышечное чувство, уменьшается чувствительность к боли, проявляется сенситивная атаксия. Изменения в рефлекторной сфере дебютируют исчезновением ахиллова, а затем коленного рефлекса, присоединяются пирамидные знаки, прогрессирует сифилитическая миелопатия. Одним из ранних признаков болезни является нарушение мочеиспускания: мочевой пузырь становится атоничным с большим содержанием остаточной мочи. У большинства пациентов развиваются зрачковые нарушения: узкие зрачки неправильной формы полностью или частично утрачивают реакцию на свет; у части больных развивается классический синдром Аргайлла Робертсона (отсутствие прямой и содружественной реакции зрачков на

свет при сохранности реакций на конвергенцию и аккомодацию), атрофия зрительного нерва. Возможны трофические нарушения в виде язв на стопах, табетической артропатии с выраженной деструкцией суставов (сустав Шарко).

В последние годы описываются случаи позднего нейро-сифилиса с преимущественно когнитивными и поведенческими нарушениями, что приводит к диагностическим ошибкам и госпитализации пациентов в психиатрическую больницу. При своевременном назначении антибактериальной терапии возможен частичный регресс когнитивных нарушений вследствие уменьшения воспалительных изменений в веществе головного мозга, вызванных возбудителем *Tr. pallidum*. Исходя из этого, при развитии у лиц молодого возраста энцефалопатии с когнитивными расстройствами необходимо проводить дифференциальный диагноз с НС [13].

Атрофия зрительного нерва может быть проявлением сифилитической энцефаломиелопатии или возникать как изолированное поражение. Ее признаки — прогрессирующая потеря зрения и нарушения его полей (скотомы, гемианопсии, концентрическое сужение). Пациенты жалуются на «туман» перед глазами, при осмотре диски зрительных нервов выглядят серыми; при отсутствии лечения больному грозит полная слепота.

Асимптомный НС чаще развивается в первые 12-18 мес. инфицирования; возможен переход в клинически манифестирующий НС или спонтанная санация ликвора (что бывает реже). НС — единственная нейроинфекция, при которой определяются выраженные изменения ликвора при отсутствии клинической симптоматики. Диагноз ставится на основании плеоцитоза свыше 5 кл/мм³, содержания белка выше 0,46 г/л, позитивных серологических реакций. Разумеется, в диагностике НС играет роль и позитивность серологических реакций крови: как неспецифических — РВ, реакции микропреципитации (МР), так и специфических — РИТ, РИФ, РПГА, ИФА.

На протяжении последних десятилетий произошла эволюция клинической картины и течения сифилиса: в настоящее время среди клинических форм НС преобладают менинговаскулярные, асимптомные (или малосимптомные) и атипичные, трудно диагностируемые формы. Частота встречаемости прогрессивного паралича и спинной сухотки уменьшилась в десятки раз по сравнению с данными «допенициллинового периода».

Существенно изменились клинические проявления позднего НС: преимущественно встречаются оболочечные и менинговаскулярные формы, а паренхиматозные часто носят малосимптомный характер. Симптомы, выявляемые при паренхиматозных формах позднего НС, неспецифичны: многоочаговое поражение нервной системы с парезами, атаксией, нарушением функций тазовых органов; возможен дебют заболевания изолированными когнитивными расстройствами; патогномоничный симптом Аргайла Робертсона часто отсутствует; редко встречаются стреляющие, рвущие боли и парестезии, бывшие ранее классическими, возможно сочетанное проявление разных форм заболевания [14]. Вследствие вышеуказанных особенностей диагностика позднего НС стала достаточно затруднительной. В качестве возможной причины снижения частоты поздних манифестирующих форм сифилиса рассматривается не только влияние активной химиотерапии (введение в арсенал противосифилитических средств — пенициллина), но и употребление населением антибиотиков в связи с интеркур-

рентными заболеваниями. Патоморфоз сифилиса связан также и с изменением иммунобиологических особенностей популяции: у большинства больных НС отмечается отягощенный анамнез (асоциальный образ жизни, наркомания, ВИЧ-инфекция, алкоголизм) [15].

В настоящее время в практике неврологов и дерматовенерологов стали все чаще встречаться случаи сочетания НС и ВИЧ-инфекции. Известно, что у больных НС уровень содержания в крови почти всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов существенно снижен. На этом фоне ВИЧ-инфекция быстро запускает порочный круг, который способствует прогрессированию заболевания, а в сочетании с сифилитической инфекцией происходит взаимное отягощение заболеваний, что приводит к раннему проникновению бледной трепонемы через гематоэнцефалический барьер и вовлечению в процесс воспаления сосудов и оболочек головного мозга. Специфическое поражение нервной системы при сочетании раннего НС и ВИЧ-инфекции характеризуется развитием более раннего и тяжелого неврологического дефекта (базальный менингит, генерализованный сифилитический менингит, ранний менинговаскулярный сифилис, ретробульбарный неврит), с низкой эффективностью специфической антибиотикотерапии и необходимостью проведения дополнительного курса лечения.

Сочетание двух инфекций — не просто более тяжелое течение сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции, а развитие заболевания по типу суперинфекции с возникновением клинических форм, более характерных для позднего НС, и неблагоприятным прогнозом в плане развития необратимого неврологического дефекта. Все это требует углубленного обследования больных сифилисом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и обязательного проведения ликвородиагностики даже при отсутствии объективных симптомов неврологического дефицита [16, 17].

Диагностика НС

Диагностика НС состоит из клинической диагностики (выявление симптомов сифилиса и специфического поражения нервной системы), лабораторной диагностики — исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): цитоз, белок, серологические реакции. Серологическое исследование включает определение нетрепонемных тестов (НТТ): РМП (реакции микропреципитации), за рубежом применяется РПР (экспресс-тест на реагины плазмы), VDRL (аналог реакции микропреципитации, более чувствительный с ликвором, чем обычная РМП) и трепонемных тестов (ТТ): чаще применяют РПГА (реакция пассивной гемагглютинации), возможно применение РИФц (реакция иммунофлюoresценции с цельным ликвором), иммуноферментный анализ, иммunoблот.

Атипичность клинических проявлений, уменьшение периода развития позднего НС (до 5-7 лет с момента инфицирования), преобладание поздних форм над ранними (3:1) значительно затрудняют клиническую диагностику и определяют высокие требования к качеству лабораторно-инструментальной диагностики НС.

Поражение нервной системы у больных сифилисом может проявляться в виде субъективных и объективных клинических признаков, однако окончательное подтверждение диагноза НС возможно только после исследования ЦСЖ. Также при решении вопроса об излеченности больного сифилисом исследование ЦСЖ считается обязательным и имеет определяющее значение. В настоящее время достоверный диагноз заболевания при НС является совокупным результатом

Психоневрология

иммунологических (серологических), микроскопических и биохимических исследований ЦСЖ и сыворотки крови [18].

Необходимость проведения лумбальной пункции и исследование ликвора у больных с серорезистентностью (т. е. при длительном сохранении положительных серологических результатов лабораторных исследований) обусловлены тем, что исследователи выявили у таких пациентов в 23-27% случаев не только латентный, но и манифестный НС [19].

Показания для диагностического исследования ЦСЖ

Абсолютными показаниями для диагностического исследования ликвора являются: клиническая неврологическая симптоматика у больных любой формой сифилиса; психические расстройства у больных любой формой сифилиса; сочетание сифилиса с ВИЧ-инфекцией.

К относительным показаниям относятся: злокачественное течение раннего сифилиса, при подозрении на врожденный сифилис, детям (по показаниям), рожденным от больных сифилисом матерей, не леченных или неадекватно леченных; больным всеми формами сифилиса (за исключением первичного серонегативного) при снятии их с учета.

Противопоказания для проведения спинномозговой пункции

Противопоказания для проведения спинномозговой пункции: клинические и инструментальные признаки отека головного мозга; застойные диски зрительных нервов; объемные процессы головного мозга (опухоли, гуммы, абсцесс, субдуральная гематома); острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ангину и пр.); инфекция в месте предполагаемой пункции; выраженная тромбоцитопения или снижение времени свертывания крови на 50% и более. Лумбальная пункция не может быть проведена без согласия больного.

Исследование ЦСЖ для диагностики НС

При исследовании ликвора обязательными являются четыре показателя: число клеток (цитоз), уровень белка, НТТ и ТТ. В норме цереброспинальная жидкость прозрачная, бесцветная, число клеток составляет до 5 в 1 мкл (лимфоциты), уровень белка – до 0,33-0,46 г/л, НТТ (РМП, VDRL, РПР) отрицательный. В настоящее время не существует универсального теста, который позволил бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз НС, а также отличить антитрепонемные антитела, пассивно проникающие в ЦНС из сыворотки крови, от местно синтезируемых. Диагноз НС устанавливается на основании комплекса критериев. Для этого необходима триада: плеоцитоз, гиперпротеинархия и положительные НТТ.

Плеоцитоз – чувствительность 82%, для НС неспецичен.

Гиперпротеинархия – чувствительность 39%, для НС неспецичен.

РМП/РПР/VDRL – чувствительность 30-40%, специфичность 99-100%.

Для серозного менингита при НС характерен лимфоцитарный плеоцитоз, нейтрофилы и эозинофилы могут встречаться в ЦСЖ при сифилитических менингоэнцефалитах и менингомиелитах. Повышение содержания общего белка происходит из-за нарушения обменных процессов и воспалительных изменений в центральной нервной системе, а также вследствие распада нервной ткани. В случаях нарушения циркуляции ЦСЖ при гуммах головного и спинного мозга количество белка оказывается особенно высоким.

При сифилитических менингитах уровень белка увеличивается за счет повышенной проницаемости сосудов и воспалительных процессов в оболочках. Повышение уровня белка в ЦСЖ часто сопровождает деструктивные процессы нервной ткани при паренхиматозных формах НС. НС вероятен при обнаружении более 5 клеток лимфоцитарного ряда в 1 мм³ и/или повышении уровня белка более 0,5 г/л, которые не могут быть вызваны другими заболеваниями [20].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению больных сифилисом, оптимальным выбором из НТТ является VDRL. Использование РМП или РПР может привести к ошибочному результату, так как они менее чувствительны с ликвором, техника их выполнения рассчитана на работу с сывороткой крови [21].

Оценка результатов исследования ЦСЖ

Диагноз НС считается подтвержденным при положительном результате НТТ: (РМП, РПР, VDRL) с ЦСЖ независимо от наличия клинической (неврологической, офтальмологической, отогенитальной, психиатрической) симптоматики. Положительный НТТ подтверждает интратекальный синтез антител. Отрицательный результат ТТ с ЦСЖ диагноз НС исключает.

Отрицательный результат НТТ не исключает диагноз НС (чувствительность РМП при НС – 30-40%). При отрицательном результате НТТ: РМП (РПР, VDRL) с ЦСЖ, независимо от наличия клинической симптоматики, диагноз НС подтверждается сочетанием положительных результатов ТТ с повышенным содержанием белка (более 0,45 г/л) и/или плеоцитозом (более 5 клеток в 1 мкл ликвора), которые не могут быть вызваны другими заболеваниями.

Положительные результаты ТТ с ЦСЖ при отсутствии плеоцитоза и гиперпротеинархии не позволяют подтвердить диагноз НС, так как могут быть отражением факта инфицированности организма *Tr. pallidum* (антитела могут проникать в ЦСЖ путем пассивного транспорта через гематоэнцефалический барьер). Таким образом, НТТ положительный – есть НС. ТТ отрицательный – НС нет. В более сложных случаях (НТТ отрицательный, ТТ положительный) учитывается уровень белка и цитоза: если плеоцитоз более 5 клеток в 1 мкл ликвора и/или уровень белка более 0,45 г/л – НС есть; если цитоз до 5 клеток в 1 мкл ликвора и уровень белка до 0,45 г/л – НС нет.

Современная диагностика отдельных форм НС остается довольно сложной, и нередко практикующие врачи испытывают обоснованные затруднения. Приводим клинический пример.

Пациент Д., 51 год, поступил на восстановительный курс лечения в плановом порядке 11.01.2019 г. с жалобами на онемение и слабость в правой руке и ноге, затруднение при ходьбе. Проведено стандартное обследование согласно клиническому протоколу ведения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Данные анамнеза: гипертоническая болезнь в течение 5 лет с регулярным приемом гипотензивных препаратов и контролем АД. В 2003 г. перенес первичный сифилис, был проведен полный курс специфической терапии с последующим наблюдением и снятием с учета в установленные сроки при отрицательной реакции Вассермана.

В соматическом статусе на момент осмотра клинически значимых изменений не выявлено. Артериальное давление – 140 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 70 ударов в минуту.

В неврологическом статусе обращали на себя внимание отсутствие прямой и содружественной реакции зрачков на свет при сохранении реакции при конвергенции и аккомодации (синдром Аргайла Робертсона), сглаженность правой носогубной складки. Сила мышц правых конечностей снижена до 3 баллов. Тонус в левых конечностях физиологический, справа – повышен по пирамидному типу. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук, коленные – выше справа, ахилловы – D = S, живые. Патологические рефлексы: справа вызываются симптомом Бабинского, верхний симптом Россолимо. Походка изменена за счет снижения мышечной силы правых конечностей (гемипаретическая). Чувствительные нарушения: гемигипестезия справа. Определяются элементы семантической и акустико-мнестической афазии.

Установлен клинический диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. Проведено исследование когнитивных функций, выявившее выраженные нарушения (по Монреальской шкале – 22 балла); по шкале ЗКТ определен дизрегуляторный профиль когнитивных нарушений.

Клинические анализы крови и мочи соответствовали норме. Биохимический и иммунологические анализы, коагулограмма не изменились.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 70–75 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки инсульта по ишемическому типу в левой теменной доле (бассейн левой средней мозговой артерии).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз левой внутренней сонной артерии (49%).

Офтальмологическое обследование: гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Анализ крови на сифилис методом РМП – результат отрицательный, РПГА 4+.

Исследование цереброспинальной жидкости: бесцветная, прозрачная, реакция Панди 4+, белок 1,65 г/л, цитоз – 30 в мкл, нейтрофилы – 60%. сахар – 3,7 ммоль/л.

Иммуноферментный анализ – 3+. Микрореакция – 3+.

Таким образом, лабораторные данные подтвердили наличие НС. Больной проконсультирован сифилидологом, назначена специфическая антибактериальная терапия (внутривенное введение пенициллина – 20 млн ЕД в сутки в 2 приема в течение 2 недель).

Описанный клинический пример проиллюстрировал самое частое проявление менинговаскулярного сифилиса – ишемический инсульт. При менинговаскулярном сифилисе развивается эндартерит с периваскулярным отеком, а сужение просвета сосудов предрасполагает к их тромбозам и окклюзиям, менинговаскулярной ишемии; инсульт возникает чаще в бассейне средней мозговой артерии [22, 23].

Заключение

В настоящее время в связи с увеличением частоты поздних форм сифилиса и тенденцией к нарастанию уровня заболеваемости НС особого внимания требует соблюдение алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов при наличии у них нарушений функции центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха независимо от давности предполагаемого заражения и предполагаемой серорезистентности. Поскольку НС является междисциплинарной проблемой, необходимо комплексное клинико-

лабораторное и клинико-инструментальное обследование пациентов с участием врачей разного профиля. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Skalnaya A., Fominykh V., Ivashchenko R. et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series // Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2019; 69: 67-73. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.033.
2. Чеботарев В. В., Чеботарева Н. В. Актуальна ли проблема сифилиса сегодня? // Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14 (3): 52-56. <https://doi.org/10.17116/kinderma201514352-56>. [Chebotarev V. V., Chebotareva N. V. Aktualna li problema sifilisa segodnya? [Is the problem of syphilis topical today?] // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2015; 14 (3): 52-56. [https://doi.org/10.17116/kinderma201514352-56.\]](https://doi.org/10.17116/kinderma201514352-56)
3. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) // Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2: 23-40. [Krasnoselskikh T. V., Sokolovsky E. V. Soveremennye standarty terapii sifilisa: sravnenie rossiyskikh i zarubezhnykh klinicheskikh rekomendatsiy (Soobschenie II) [Modern standards of syphilis therapy: comparison of Russian and foreign clinical guidelines (Message II)] // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015; 2: 23-40.]
4. Marra C. et al. Enhanced molecular typing of treponema pallidum: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis // J Infect Dis. 2010; 202: 1380.
5. Marra C. M. et al. Toll-like receptor polymorphisms are associated with increased neurosyphilis risk // Sex Transm Dis. 2014; 41 (7): 440-446.
6. Дмитриев Г. А. Нейросифилис: проблемы и решения. М.: Бином, 2016. 376 с. [Dmitriev G. A. Neyrosifilis: problem i resheniya. [Neurosyphilis: problems and solutions]. Moscow: Binome, 2016. 376 p.]
7. Повереннова И. Е., Хивинцева Е. В., Олейник А. Н., Захаров А. В. Нейросифилис как фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015; 5 (2): 403-407. [Poverennova I. E., Khivintsev E. V., Oleynik A. N., Zakharov A. V. Neyrosifilis kak faktor riska razvitiya ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya [Neurosiphilis as a risk factor for development of acute disorder of cerebral blood flow] // Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk. 2015; 5 (2): 403-407.]
8. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А., Легенько М. С., Древаль М. В., Нужный Е. П., Лосева О. К. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами // Нервные болезни. 2019; 1: 28-33. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12076. [Kalashnikova L. A., Dobrynnina L. A., Legenko M. S., Dreval M. V., Nuzhny E. P., Loseva O. K. Neyrosifilis s postepenno narastayuschej mozzhechkovoy atoksiey i ishemicheskimi insultami [Neurosyphilis with gradually increasing cerebellar ataxia and ischemic strokes] // Nervnye bolezni. 2019; 1: 28-33. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12076.]
9. Cohen D., Shpitalni G., Lifshitz Y., Anani S., Eyal A., Segal G. A Stroke in the Young with Surprising Recovery // Eur. J. Case Rep. Intern Med. 2019; 6 (5): 000200. DOI: 10.12890/2019_000200.
10. Мавлютова Г. И., Кочергина О. С., Рахматуллина Э. Ф. Нейросифилис // Практическая медицина. 2014; 2. [Mavlyutova G. I., Kochergina O. S., Rakhamatullina E. F. Neyrosifilis [Neurosyphilis] // Prakticheskaya meditsina. 2014; 2.]
11. Ahbeddou N., El Alaoui Taoussi K., Ibrahim A., Ait Ben Haddou E. H., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Stroke and syphilis: A retrospective

Психоневрология

- study of 53 patients // Rev. Neurol. (Paris). 2018; 174 (5): 313-318.
DOI: 10.1016/j.neurol.2017.07.014.
12. Дологланян С. И., Крючков М. С. Поражения нервной системы при нейросифилисе // Синергия наук. 2017. Т. 2, № 9. С. 134-138.
[Dologlanin S. I., Kryuchkov M. S. Porazheniya nervnoy sistemy pri neyrosifilise [Lesions of nervous system in neurosyphilis] // Sinergiya nauk. 2017. V. 2, № 9. Pp. 134-138.]
13. Бичун Е. А., Чухловина М. Л., Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Пархоменко С. И. Клинические особенности позднего нейросифилиса на современном этапе // Фундаментальные исследования. 2014; 10-8: 1461-1466.
[Bichun E. A., Chukhlovina M. L., Zaslavsky D. V., Egorova Yu. S., Parkhomenko S. I. Klinicheskie osobennosti pozdnego neyrosifilisa na sovremennom etape [Clinical features of late neurosyphilis at the modern stage] // Fundamentalnye issledovaniya. 2014; 10-8: 1461-1466.]
14. Вознюк И. А., Заславский Д. В., Бичун Е. А., Чухловина М. Л., Савелло В. Е., Шумакова Т. А. Неотложная неврология: мезенхимальный и паренхиматозный нейросифилис (диагностический алгоритм). Методические рекомендации для врачей. СПб, 2018. 32 с.
[Voznyuk I. A., Zaslavsky D. V., Bichun E. A., Chukhlovina M. L., Savello V. E., Shumakova T. A. Neotlozhnaya nevrologiya: mezenkhemalny i parenkhimatozny neyrosifilis (diagnostichesky algoritm). [Emergency neurology: mesenchymal and parenchymatous neurosyphilis (diagnostic algorithm)]. Methodical guidelines for doctors. Saint-Petersburg, 2018. 32 p.]
15. Kovkova Г. Ю., Vintonyak A. P., Matusevich C. L. и др. Особенности социального статуса больных нейросифилисом // Университетская медицина Урала. 2017. Т. 3, № 3 (10). С. 19-21.
[Kovkova G. Yu., Vintonyak A. P., Matusevich S. L. et al. Osobennosti sotsialnogo statusa bolnykh neyrosifilisom [Features of social status of neurosyphilis patients] // Universitetskaya meditsina Urala. 2017. V. 3, № 3 (10). Pp. 19-21.]
16. Шпрах В. В., Костина У. С. Особенности раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных больных // Сибирское медицинское обозрение. 2018; 1 (109): 66-71.
[Shprakh V. V., Kostina U. S. Osobennosti rannego neyrosifilisa u VICH-infitsirovannykh bolnykh [Features of early neurosyphilis in patients with HIV infection] // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2018; 1 (109): 66-71.]
17. Красносельских Т. В., Манашева Е. Б., Гезей М. А. Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018; 10 (2): 43-53. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53>.
[Krasnoselskikh T. V., Manasheva E. B., Gezey M. A. Problemy diagnostiki i lecheniya sifilisa pri koinfektsii virusom immunodeficiita cheloveka [Problems of diagnostics and treatment of syphilis in coinfection with human immunodeficiency virus] // HIV-infections and immuno-suppressions. 2018; 10 (2): 43-53. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53>.]
18. Дмитриев Г. А. и др. Диагностика нейросифилиса: современные научно-прикладные подходы // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. №. 2. С. 130-136.
[Dmitriev G. A. et al. Diagnostika neyrosifilisa: sovremennye nauchno-prikladnye podkhody [Diagnostic of neurosyphilis: modern scientific-applied approaches] // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019. V. 18. №. 2. Pp. 130-136.]
19. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Нейросифилис: нерешенные проблемы и невыученные уроки (часть II) // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011; 6: 7-11.
[Krasnoselskikh T. V., Sokolovsky E. V. Neyrosifilis: Nereshennye problem i nevyuchennie uroki (chast II) [Neurosyphilis: unsolved problems and unlearned lessons (part II)] // Sovremennye problem
- dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2011; 6: 7-11.]
20. Клинические рекомендации «Сифилис» / Утверждены Российской обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов. М., 16 июня 2016 г.
[Clinical guidelines «Syphilis» / Approved by the Russian Community of Dermatovenerologists and Cosmetologists at XVI all-Russian conference of dermatovenerologists and cosmetologists. Moscow, June 16th 2016.]
21. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015. 44 с. [Federal clinical guidelines on managing patients with syphilis. Moscow, 2015. 44 p.]
22. Визило Т. Л., Писарева И. А., Агаджанян Г. И. Дифференциальная диагностика ишемических инсультов и опухолей головного мозга // Политравма. 2009; 1: 58-61.
[Vizilo T. L., Pisareva I. A., Agadjanyan G. I. Differentsialnaya diagnostika ishemicheskikh insultov i opukholej golovnogo mozga [Differential diagnostics of ischemic strokes and cerebral tumors] // Politravma. 2009; 1: 58-61.]
23. Субботин А. В., Семенов В. А., Этенко Д. А., Мошнегуц С. В., Гуревич И. Н. Редкий случай острого ишемического инсульта в результате склерозирующего сифилитического поражения сонных артерий // Фундаментальная и клиническая медицина, 2017; 1: 121-126.
[Subbotin A. V., Semenov V. A., Etenko D. A., Moshneguts S. V., Gurevich I. N. Redky sluchay ostrogo ishemicheskogo insulta v rezul'tate skleroziruyuschego sifiliticheskogo porazheniya sonnykh arteriy [A rare case of acute ischemic stroke as a result of sclerosing lesion of carotid arteries] // Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina, 2017; 1: 121-126.]

Сведения об авторах:

Визило Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; vizilo@yandex.ru

Попонникова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; poponnikova@kurier.ru

Федосеева Ирина Файсовна, кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; irenf1@yandex.ru

Васенина Екатерина Дмитриевна, заведующая отделением неврологии Новокузнецкого филиала ГБУЗ КО КОККД им. акад. Л. С. Барбара; 654041, Россия, Новокузнецк, ул. Кузнецова, 35; edvasenina@rambler.ru

Information about the authors:

Tatiana L. Vizilo, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the FSBEI HE Kemerovo State Medical University of the Healthcare Ministry of the Russian Federation; 22A Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia; vizilo@yandex.ru

Tatiana V. Poponnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the FSBEI HE Kemerovo State Medical University of the Healthcare Ministry of the Russian Federation; 22A Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia; poponnikova@kurier.ru

Irina F. Fedoseeva, MD, Assistant Professor of the FSBEI HE Kemerovo State Medical University of the Healthcare Ministry of the Russian Federation; 22A Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia; irenf1@yandex.ru

Ekaterina D. Vasenina, Head of the Department of Neurology of the Novokuznetsk branch of Kemerovo Cardiology Center named after L. S. Barbarash; 35 Kuznetsova str., Novokuznetsk, 654041, Russia; edvasenina@rambler.ru