ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кравченко Елена Николаевна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСИФИЛИСА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ЛИКВОРЕ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Юрий Александрович Новиков

Омск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 10
1.1 Краткий исторический очерк. 10
1.2 Особенности эпидемиологии нейросифилиса. 12
1.3 Клиническая картина нейросифилиса. 12
1.3.1 Клинические проявления ранних форм нейросифилиса. 14
1.3.2 Клиническая картина позднего нейросифилиса. 15
1.3.3 Особенности течения нейросифилиса на современном этапе. 16
1.4 Методы диагностики нейросифилиса. 16
1.4.1 Инструментальные методы диагностики. 17
1.4.2 Лабораторная диагностика нейросифилиса. 18
1.4.2.1 Исследования цереброспинальной жидкости. 18
1.4.2.2 Исследование спинномозговой жидкости для выявления Treponema pallidum или антител к Treponema pallidum. 24
1.5 Иммунологические особенности патологии. 29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 36
2.1 Дизайн исследования и характеристика больных сифилисом. 36
2.2 Методы проведения серологических тестов в сыворотке крови и ликворе. 39
2.3 Микроскопическое исследование цереброспинальной жидкости. 42
2.4 Методы оценки некоторых показателей иммунного статуса у больных сифилисом. 44
2.5 Методы статистической обработки. 46
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОСИФИЛИСОМ И СИФИЛИСОМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. 49
3.1 Общая характеристика пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. 49

3.2 Результаты серологического исследования крови пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. 54
3.3 Результаты исследования ликвора серологическим и клиническим методами у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. 66
3.4 Концентрация некоторых цитокинов и уровень глиального фибриллярного кислого протеина у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. 78
3.5 Диагностические критерии и предикторы поражения нервной системы при сифилисе. 85
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. 96
ВЫВОДЫ. 107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 111
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

С начала 90-х годов в России заболеваемость сифилисом возросла в 60 раз [51, 70]. За последние годы уровень официально регистрируемой заболеваемости сифилисом по сравнению с серединой 90-х годов характеризовалась некоторым снижением. Тем не менее, динамика изменения темпов роста отдельных форм сифилиса, а также научные исследования позволяют прогнозировать очередной рост заболеваемости [38, 51].

Прогноз, приведенный Л. И. Тихоновой и Н. К. Приваловой, свидетельствует, что заболеваемость нейросифилисом будет возрастать примерно на 15–25 % в год [70]. Обращает на себя внимание увеличение случаев менинговаскулярных форм раннего нейросифилиса, что говорит о значительном сокращении сроков развития заболевания [53]. Анализ клинических особенностей современного сифилиса выявляет, как минимум, две крайние тенденции: с одной стороны, участились случаи злокачественного течения инфекции, с другой – увеличилась доля больных со скрытым течением заболевания (происходит своеобразное расслоение контингента больных по клиническим проявлениям).

Сложившаяся ситуация требует от клиницистов диагностической настороженности в отношении нейросифилиса.

В современных литературных источниках описываются преимущественно клинические случаи нейросифилиса, а не новые диагностические подходы [19, 70]. Подавляющее большинство современных методов диагностики нейросифилиса базируются на ИФА и предназначаются для первичных скрининговых исследований [51]. Следует также отметить, что в настоящее время потребности практической медицины в отношении диагностики нейросифилиса обуславливают необходимость разработки не только скрининговых методов, но и других высокоинформативных тестов, пригодных для решения сложных диагностических ситуаций, что, в совокупности, доказывает высокую актуальность изучения данной проблемы.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время патогенез сифилитического поражения нервной системы остается до конца не изученным. Не существует целостного взгляда на взаимосвязь иммунных нарушений при нейросифилисе.

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно информации о значимости и характере изменений цитокинового профиля и специфических маркеров поражения нервной ткани у больных с нейросифилисом. Не в полной мере изучена и систематизирована роль современных дополнительных методов диагностики нейросифилиса и их роль в прогнозировании и оценке адекватности терапии данного заболевания.

Все это, несомненно, доказывает высокую актуальность изучения данной проблемы, тем более что заболевание нейросифилисом приводит к значительной инвалидизации больных.

Цель исследования

Разработать дополнительные критерии диагностики нейросифилиса путем определения в ликворе маркеров поражения нервной ткани и оценить их взаимосвязь с другими клинико-лабораторными параметрами.

Задачи исследования

1. Изучить особенности результатов серологического исследования крови у больных манифестным, асимптомным нейросифилисом и у больных сифилисом без специфического поражения нервной системы.
2. Охарактеризовать изменения ликвора на основе серологического и клинического методов исследования в данных группах пациентов.
3. Определить концентрацию интерлейкинов – 23, 12p40, а также глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в ликворе больных различными формами сифилиса и оценить их взаимосвязь с течением сифилитической инфекции в исследуемых группах больных.

4. Разработать прогностическую модель поражения нервной системы на основе полученных результатов.

Научная новизна

Установлено, что концентрация ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе в полтора раза выше при нейросифилисе в целом, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом наиболее высокий уровень концентрации ИЛ, в частности ИЛ-23, отмечен при асимптомном нейросифилисе. При нейросифилисе в целом обнаружено, что концентрация глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в ликворе в четыре раза выше, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом не обнаружено разницы между уровнем данного показателя при асимптомном течении нейросифилиса и при нейросифилисе с симптомами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что определение в ликворе концентрации цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-12p40) и GFAP может быть использовано для диагностики поражения ЦНС у больных сифилисом. Определено, что больные сифилисом скрытым неуточненным как ранним или поздним имеют наиболее высокий риск возникновения нейросифилиса и, как следствие, требуют наиболее тщательного обследования и серологического контроля после лечения. Предложена современная прогностическая модель поражения нервной системы при сифилисе на основании лабораторных данных (определение ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP, уровня белка и плеоцитоза в ликворе).

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики нейросифилиса. Методами настоящего исследования были следующие: анамнестический, клинический (осмотр дерматовенерологом,

офтальмологом, неврологом, терапевтом), серологический (РМП, $РИФ_{200}$, ИФА, РПГА крови; РМП, $РИФ_{ц}$, ИФА, РПГА ликвора), клинический ликвора (плеоцитоз, белок), иммунологический ликвора (ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP), статистический.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с нейросифилисом уровень ИЛ-23, ИЛ-12p40 и GFAP в ликворе достоверно выше в сравнении с больными сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом изменения данных параметров не зависят от клинической манифестации нейросифилиса.

3. На основании исследования ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP, уровня белка и плеоцитоза в ликворе предложена прогностическая модель развития нейросифилиса у больных сифилисом без специфического поражения нервной системы.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании 46 пациентов с нейросифилисом и 41 больного сифилисом без доказанного поражения нервной системы, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Диагноз сифилиса и неросифилиса устанавливали на основании положений существующей нормативной базы. Оценка концентрации показателей ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP подтверждена статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп определяли по критерию Стьюдента. Полученные в работе данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с использованием программ "Microsoft Excel", "Statistica 6.0", и SPSS 16.0, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных на персональном компьютере Acer.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 18-м Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018); 8-й Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2018)

Диссертационная работа апробирована на расширенном межкафедральном заседании сотрудников кафедр дерматовенерологии и косметологии, неврологии и нейрохирургии, внутренних болезней и семейной медицины ДПО, клинической лабораторной диагностики ДПО, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А15-1151231100102-4.

Внедрение результатов исследования.

Разработанные в диссертации положения использованы в работе БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», а также внедрены в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus)

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 125 источниками, из которых 47 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 27 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, скомпонован, обработан и проанализирован лично автором. Автором лично сформулированы основные идеи и разработан дизайн исследования, самостоятельно проведен анализ результатов обследования 87 больных с сифилисом, выделены группы исследования и произведена обработка полученных материалов исследования. На основании проведенных исследований и полученных данных обоснованы выводы диссертации и даны практические рекомендации. Опубликованные работы написаны лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нейросифилис может наблюдаться в любом периоде сифилиса и проявляется в различных клинических формах. Эпидемическая ситуация по нейросифилису в настоящее время остается неблагополучной, количество случаев нейросифилиса возрастает. Результатом нелеченного нейросифилиса может являться тяжёлое поражение отделов нервной системы, что может привести к значительному снижению качества жизни пациентов, а иногда стать причиной инвалидизирующих форм неврологических, психических, офтальмологических, слуховых, вестибулярных и других нарушений и даже смерти [4, 8, 26, 29, 48].

1.1 Краткий исторический очерк

История изучения сифилиса началась в конце XV столетия. Это была первая большая исторически достоверная пандемия сифилиса. Начавшись в 1495 году под Неаполем, уже к 1500 году охватила почти всю Европу. В 1519 году появились первые сведенья о поражении внутренних органов при сифилисе, приписанные Ульриху фон Хунттену, который описывал параличи у больных сифилисом. В этот же период была применена ртуть в лечебных целях. Первым, кто высказал мнение о заболевании сифилисом вследствие заражения организма особым ядом, был известный врач, метафизик и алхимик XVI столетия Т. Б. Парацельс [73].

В 1616 году Баллониус произвел первое патологоанатомическое исследование и, описав гуммозное новообразование в мамиллярных тельцах мозга, тем самым доказал поражение нервной системы при сифилисе. Данная точка зрения произвела революцию в научном сообществе. В дальнейшем этот взгляд был забыт, в XVIII столетии Хантер заявил, что сифилис никогда не поражает внутренних органов [74].

В 1834 году, основываясь на результатах собственных патологоанатомических исследований нервной системы при сифилисе, Лаллеман

говорил, что сифилис вызывает поражение мозговых оболочек и вещества мозга [74]. После работы Лаллемана появились многочисленные описания случаев сифилиса нервной системы. Одна из первых работ принадлежит Гризингеру, который в 1860 году описал новую форму сифилитического менингита [74]. Вестфалем была установлена связь между сифилисом и психическими заболеваниями [74].

Значительную роль в развитии учения о нейросифилисе сыграли открытия Вирхова и Хейбнера. Вирховым была описана морфология гуммы, а Хейбнер описал специфическое поражение сосудов [8, 16].

В конце XIX века началось научное изучение сифилиса нервной системы. Альцгеймер описал острый сифилитический менингомиелит и энцефалит. Такие формы нейросифилиса, как прогрессивный паралич, церебральный сифилис, спинная сухотка изучались в начале XX века [8, 17]. Позднее Фурнье и Эрбом была установлена связь между сифилисом и развитием прогрессивного паралича. В 1906 году Ранке обнаружил бледную спирохету в головном и спинном мозге.

Лишь в первой половине XX века понятие «нейросифилис» стало широко использоваться. Большой вклад в развитие учения о сифилисе внесли отечественные ученые: А. И. Поспелов, М. И. Стуковенков, Т. П. Павлов, И. Ф. Зеленев, М. А. Леонов и др. В. М. Тарновским была создана крупная школа венерологов и проводилась активная работа в области организации борьбы с венерическими болезнями [2, 32, 38, 41, 44].

В 1940–1960-е годы выдающиеся отечественные ученые разработали подходы к классификации, методы ликвородиагностики и принципы лечения нейросифилиса.

Во второй половине XX века в структуре поражения нервной системы произошли изменения: мезенхимные формы нейросифилиса стали значительно преобладать над паренхиматозными. В последнее время отмечается увеличение случаев раннего нейросифилиса [33, 39].

1.2 Особенности эпидемиологии нейросифилиса

Современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом характеризуется снижением общей заболеваемости сифилисом в Омской области, и в России в целом. Но, несмотря на это, проблема распространенности этой инфекции остаётся актуальной и в настоящее время. Частота регистрации случаев нейросифилиса по Омской области с 2008 года достигла своего пика к 2011 году и составила 51 случай на 100 тысяч населения. Резкий рост данного показателя, безусловно, связан с модернизацией здравоохранения в дерматовенерологии и введением новых направлений организационной работы [28, 34, 50]. Причиной стабильно высоких показателей заболеваемости нейросифилисом является исход естественного течения эпидемического процесса. С 2012 по 2018 год наблюдается снижение заболеваемости нейросифилисом, при этом отмечены изменения в структуре нейросифилиса в сторону увеличения ранних форм [48, 50]. Поздняя обращаемость пациентов, неполноценное лечение, в том числе самолечение, широкое применение дюрантных препаратов пенициллина, не обеспечивающих трепонемоцидной концентрации антибиотика в ликворе, все эти аспекты могут повлиять на эпидемиологию нейросифилиса в современных условиях.

Несмотря на длительный период изучения нейросифилиса, актуальность ранней и достоверной диагностики последнего сохраняется ввиду увеличения случаев серорезистентности, позднего и неуточненного сифилиса, как раннего или позднего.

1.3 Клиническая картина нейросифилиса

Нейросифилис принято делить на ранние (мезенхимные) и поздние (паренхиматозные) формы.

Под ранним нейросифилисом понимают поражение мозговых оболочек и сосудов, а при позднем – в патологический процесс вовлекаются сами нейроны, волокна и глиальные клетки [61, 79].

Стадийность течения инфекционного процесса при нейросифилисе отражается в клинико-морфологической классификации [78]:

1) стадия генерализации бледных трепонем (инкубация, первичный период);

2) стадия местных реактивных процессов:

а) преобладание экссудации (первые 2–3 года от момента инфицирования,

б) преобладание пролиферации (спустя 3 и более лет с момента заражения),

в) преобладание паренхиматозных процессов (поздний нейросифилис).

Основная клиническая классификация:

1) ранний нейросифилис:

а) специфическое поражение мозговых оболочек:

- скрытый менингит,
- манифестный;

б) специфическое поражение мозговых оболочек и сосудов;

- церебральный,
- спинальный,
- гуммы головного и спинного мозга;

в) специфическое поражение периферической нервной системы:

- плексит,
- полиневрит,
- мононеврит;

2) поздний нейросифилис:

а) спинная сухотка,

б) табопаралич,

в) прогрессивный паралич [78].

1.3.1 Клиническая картина ранних форм нейросифилиса

Нейросифилис в большинстве случаев имеет скрытое течение сифилитического процесса [61, 62, 78]. Самым ранним и частым проявлением нейросифилиса является диффузное воспаление мягких оболочек головного и спинного мозга [62].

Бессимптомный менингит протекает без выраженных клинических симптомов. Пациенты не предъявляют никаких жалоб, лишь у некоторых больных выявляется легкий менингиальный синдром. Только при углубленном обследовании у части больных можно обнаружить некоторые функциональные нарушения [62, 66, 102].

К манифестным формам относят:

- церебральный, который манифестирует признаками гидроцефалии с повышенным внутричерепным давлением. Усиление процесса приводит к появлению симптоматики со стороны черепных нервов [8]. В результате поражения оболочек мозга может наблюдаться судорожный синдром, психические отклонения или очаговая симптоматика [8, 67];
- при спинальной форме поражение чаще бывает ограниченным и носит хронический характер. Излюбленной локализацией является торако-люмбальный отдел спинного мозга. При переходе воспалительного процесса на корешки спинного мозга появляются признаки радикулопатий, а затем и выпадение сухожильных рефлексов. Нередко развиваются двигательные нарушения [8, 67];
- васкулярный сифилис является специфическим поражением оболочек и сосудов мозга. Церебральный вариант васкулярного сифилиса клинически характеризуется острым нарушением мозгового кровообращения [8]. При этом характерным является периодичность течения процесса с поражением различных сосудов головного мозга [67]. При спинальном васкулярном сифилисе вовлечение сосудов спинного мозга чаще носит ограниченный характер и клинически проявляется признаками полного или частичного поперечного поражения спинного мозга. Реже встречаются диссеминированные миелиты, создающие

значительные трудности для распознавания [8, 16, 104];

- солитарные гуммы головного и спинного мозга в настоящее время встречаются крайне редко. Вначале они появляются в мягких мозговых оболочках, позднее захватывая и твердую мозговую оболочку [61]. Гуммы головного мозга локализуются на поверхности полушарий или на основании мозга. Клинически они протекают с симптомами опухоли мозга [62, 85]. Гуммы спинного мозга еще более редкое явление. Клинически имитируют кисту или небольшую опухоль спинного мозга. Для гумм данной локализации также характерными являются три группы симптомов: корешковые, сегментарные и проводниковые [67, 85];
- специфическое поражение периферической нервной системы встречается редко и не отличается специфичностью симптомов [57].

1.3.2 Клиническая картина позднего нейросифилиса

Поздний нейросифилис относят к паренхиматозным поражениям центральной нервной системы, сроки развития данных проявлений не ранее 6-8 лет после заражения [65].

Спинная сухотка (tabes dorsalis) характеризуется воспалительными и дегенеративными изменениями, развивающимися в задних корешках, задних столбцах и оболочках спинного мозга. Различают три стадии спинной сухотки: неврологическую, атаксическую и паралитическую. Клинически проявляется острыми вспышками боли, висцеральными кризами, атаксией и зрачковыми нарушениями и глазодвигательными параличами [25, 62].

Прогрессивный паралич характеризуется поражением вещества большого мозга. Иногда поражаются также мозжечок и центральное серое ядро. Основными клиническими проявлениями являются изменения личности и ослабление интеллекта, доходящие до уровня деменции [39, 62].

Присоединение к симптомокомплексу спинной сухотки проявлений прогрессирующего паралича образует отдельную форму нейросифилиса –

табопаралич. Эта форма отличается атипичной картиной и течением. Из симптомов прогрессирующего паралича преобладает медленно прогредиентный дементный синдром и сравнительно чаще встречаются кататонические явления, параноидные состояния, галлюцинации [25, 39, 62].

1.3.3 Особенности течения нейросифилиса на современном этапе

В настоящее время классические тяжелые формы, такие как спинная сухотка, прогрессивный паралич встречаются не столь часто, однако и в этих случаях не всегда удается верно установить диагноз [4].

Клиническая диагностика нейросифилиса ограничивается только активным выявлением жалоб со стороны нервной системы у больных сифилисом, сбором неврологического анамнеза и проведением физикального неврологического обследования. Полученные данные позволяют лишь предположить наличие патологии со стороны нервной системы и в абсолютном большинстве случаев не дают представления о специфической природе процесса, что значительно затрудняет диагностику нейросифилиса на основании характерных неврологических симптомов [61, 72, 77, 117]. Особенностью современного периода является то, что помимо увеличения числа случаев нейросифилиса, в структуре данных заболеваний стали преобладать стертые и скрытые формы [48, 50, 58]. Проблема роста числа случаев заболевания усугубляется недостаточной стандартизованностью процедуры ликвородиагностики [48, 50], поэтому в настоящий момент высока актуальность разработки и внедрения в практику новых методов ранней серологической диагностики нейросифилиса.

1.4 Методы диагностики нейросифилиса

В случае специфического поражения нервной системы практически невозможно выделить патогномоничные клинические признаки нейросифилиса, в связи с чем основой диагностики остаются лабораторные тесты крови и ликвора,

направленные на выявление антител к бледной трепонеме.

1.4.1 Инструментальные методы диагностики

Несмотря на то, что соблюдение рекомендаций Минздрава России (приложение № 4 к Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 30.07.2001. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем»), делает возможным использование всей диагностической базы неврологической службы, доступ к инструментальным методам диагностики нейросифилиса в рамках дерматовенерологической практики ограничен.

Ультразвуковая доплерография позволяет оценить состояние мозгового кровообращения. В 1986 году Кананадзе и соавт., обследовав группу больных с ранним скрытым сифилисом с помощью различных инвазивным и неинвазивных ультразвуковых и радиоизотопных методов исследования, получили данные, свидетельствующие о раннем вовлечении нервной системы в патологический процесс при сифилисе. В дальнейшем происходило усовершенствование методов ультразвуковой диагностики, и в 1992 году был создан новый аппарат для инсонации магистральных внутричерепных ветвей основных брахиоцефальных артерий [18, 107, 122].

В 1999 году О. М. Одинак с соавторами обнаружил наличие ангиодистонических проявлений у больных с ранними формами сифилиса. Выявленные изменения реактивности мозгового кровотока говорили о высокой чувствительности сосудистой системы головного мозга к действию бледной трепонемы [53, 119, 124].

Изменения мозгового кровотока у больных сифилисом, а именно их оценка с помощью инструментальных методов, интересует многих авторов. Наибольшее число исследователей сообщает о высокой диагностической ценности магнитно-резонансной томографии [46, 93]. Fadil et al. (2007) доказал необходимость применения МРТ для проведения диффенрециального диагноза с рассеянным

склерозом, который, наряду с нейросифилисом, входит в расширенный дифференциально-диагностический ряд поражений головного мозга [93, 108].

1.4.2 Лабораторная диагностика нейросифилиса

Ввиду преобладания латентных, малосимптомных и атипичных форм заболевания, лабораторные исследования являются основным направлением при установлении диагноза нейросифилиса. Более того, без их положительных результатов диагноз не может быть вериицирован [27, 35, 40, 43].

1.4.2.1 Исследование цереброспинальной жидкости

Решающую роль в диагностике нейросифилиса играет исследование цереброспинальной жидкости.

Спинномозговую пункцию для исследования цереброспинальной жидкости рекомендуется проводить пациентам с неврологической симптоматикой, также больным сифилисом при скрытых, поздних формах и при вторичном сифилисе с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы; при отсутствии негативации нетрепонемных серологических тестов у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения. Ликворологичское обследование рекомендуется также детям, рожденным от матерей, не получавших лечения по поводу сифилиса [31, 56, 64, 106].

Диагноз нейросифилиса с симптомами устанавливается при сочетании клинических проявлений с положительными результатами серологических тестов в ЦСЖ. Асимптомный сифилис устанавливают лишь на основании лабораторного выявления патологических изменений ЦСЖ [31, 56, 86].

В настоящее время, к рекомендуемым методам исследования ЦСЖ относятся: серологические тесты для выявления антител к T. pallidum: РМП, РИФц, ИФА, РПГА [31, 71].

Нетрепонемные тесты с ЦСЖ являются высокоспецифичными, но их

чувствительность недостаточно высока, а частота отрицательных результатов при различных формах нейросифилиса варьирует от 30 до 70 %. Чувствительность трепонемных тестов достигает 90–100 %, но они имеют низкую специфичность. Однако отрицательные результаты трепонемных тестов с ЦСЖ исключают нейросифилис [31, 71].

В рутинной клинической практике используют общий анализ ликвора с определением физических и химических свойств ликвора, а так же клеточного состава [31, 71, 83].

Физические свойства ликвора.

В норме спинномозговая жидкость является бесцветной. Изменение цвета может происходить при травматичном проведении спинномозговой пункции, она может приобретать от серо-розового (при небольшом количестве) до ярко-красного (при значительных объемах) цвета в связи с попаданием в образец путевой крови. Путевая кровь смешивается с ликвором, давая изменение окраски. Инструкции забора ликвора, одобренные совещанием по ликворной диагностике, состоявшемся в 1978 г. в Марбурге, позволяют избежать данных осложнений [78, 115]. Определить интактные эритроциты позволяет микроскопия осадка. Если в спинномозговую жидкость попадает ферментативно измененная кровь, например из субарахноидальных скоплений, образец приобретает буровато-красный цвет [67, 105].

Прозрачность оценивается субъективно путем сравнения пробы ликвора с дистиллированной водой в пробирке того же диаметра и цвета. В норме ликвор полностью прозрачен. Присутствие форменных элементов, большого количества микроорганизмов, грубодисперсных белковых фракций или фибрина могут приводить к изменению данного параметра. Для оценки клеточного состава спинномозговой жидкости необходимо провести центрифугирование образца с дальнейшей микроскопией осадка [69].

Референтные значения удельной плотности ликвора (удельный вес) составляют 1 005–1 009. Воспалительные процессы приводят к повышению плотности ликвора. Снижение данного показателя происходит в результате

гиперпродукции спинномозговой жидкости, например при нарастающей гидроцефалии [30].

pH ликвора после пункции составляет 7,4–7,6. Значения данного показателя смещаются в щелочную сторону (7,7–8,1) при прогрессивном параличе и спинной сухотке, а так же при хронической алкогольной интоксикации. При менингитах и энцефалитах различной этиологии значения pH смещаются в кислый диапазон и достигают значений 7,1–7,3 [30, 43].

Содержание белка в ликворе взрослого человека в норме составляет (0,16–0,45 г/л). Наиболее значимым для диагностики заболеваний нервной системы является повышение концентрации белка, однако нормальные или даже сниженные показатели не исключают патологию ЦНС. Изменения концентрации белка классифицируют следующим образом (Е. М. Цветанова, 1986) [30, 43]:

1) уменьшение ниже 0,15 г/л;
2) референтная область– 0,15–0,45 г/л;
3) слабая или легкая гиперпротеинархия – 0,46–0,8 г/л;
4) умеренная гиперпротеинархия – 0,81–1,5 г/л;
5) сильное увеличение – 1,51–3,0 г/л;
6) очень сильное увеличение – 3,1–10,0 г/л;
7) исключительно сильное увеличение – свыше 10,0 г/л.

Повышение значения белка наблюдаются при избыточном его синтезе в результате местного воспалительного процесса. Например, уровень белка при менингоэнцефалитах колеблется от 0,5 до 1,0 г/л. О выраженном обострении патологического процесса говорит более высокая концентрация – 1,5–2,0 г/л. Также белок в ликворе может появляться в результате демиелинизации и деструкции нервной ткани. При сифилитическом воспалении в ЦНС увеличение содержание белка происходит в результате нарастания содержания глобулиновой фракции протеинов [43, 67].

В связи с этим, в диагностике нейросифилиса ведущее значение приобретает соотношение белковых фракций, а именно глобулинов. Реакция Нонне – Апельта наиболее часто используется для данной цели, хотя наиболее

точным является метод электрофореза белков ликвора в геле с определением отдельных фракций белков. Наряду с другой патологией ЦНС (рассеянный склероз, склерозирующий энцефалит, туберкулез и др.) при нейросифилисе в электрофореграмме обнаруживаются дополнительные олигоклональные полосы в γ-глобулиновой области [30, 80].

Гиперпротеинархия – повышенное содержание белка в ликворе. Содержание белка в норме в различных порциях: в вентрикулярном – 0,05–0,15 г/л, цистернальном 0,15–0,25 г/л, люмбальном 0,15–0,35 г/л. Повышение уровня белка в ликворе наблюдается при избыточном его синтезе в результате местного воспалительного процесса и может быть обусловлено различными патогенетическими факторами [30].

Изучение белков ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить состояние гемато-энцефалического барьера.

Еще одним критерием наличия патологического процесса в нервной системе является плеоцитоз в ликворе. Увеличение содержания клеток в СМЖ (плеоцитоз) появляется чаще при воспалительных заболеваниях, в меньшей степени – при раздражении мозговых оболочек [30, 43]. Наиболее выраженный плеоцитоз отмечается при бактериальной инфекции, грибковых поражениях мозга и туберкулезном менингите. При эпилепсии, арахноидите, гидроцефалии, дистрофических процессах и некоторых других заболеваниях ЦНС цитоз остается нормальным. Уровень плеоцитоза и характер цитограммы ликвора позволяют уточнить характер патологического процесса [9, 30, 43].

Гиперпротеинархия и плеоцитоз возможны при ряде заболеваний, при этом повышение уровня белка в ликворе и уровень плеоцитоза заметно отличается в зависимости от патологии.

Для бактериальных (гнойных) менингитов характерно повышение в ликворе числа лейкоцитов более 100/мкл, с преобладанием нейтрофилов. При различных менингитах большая часть наблюдаемых изменений в ликворе является общей и заключается в, так называемом, менингеальном синдроме: повышенное давление

ликвора, плеоцитоз, положительные белковые реакции, гиперпротеинрахия, гипогликорахия, гипохлоррахия, увеличение иммуноглобулинов. Бактериальные менингиты в экссудативной фазе не различаются по числу и виду клеток. Плеоцитоз нарастает очень быстро и часто находится в пределах 0,66–1,6 × 10^9/л клеток (660–1 600 × 10^6/л клеток). В отдельных случаях достигает 3,0–4,0 × 10^9/л клеток (3 000–4 000 × 10^6/л клеток). В острой экссудативной фазе (первые дни) плеоцитоз почти всегда нейтрофильный – преобладают палочкоядерные гранулоциты, затем их заменяют сегментированные и гиперсегментированные гранулоциты. Резко повышается содержание белка – до 2,5–3,0 г/л и даже до 5–30 г/л. Нарастание количества белка до предельных цифр наблюдается в те же сроки, что и нарастание плеоцитоза. По мере уменьшения плеоцитоза и нормализации лейкограммы происходит снижение общего белка. Сочетание высокого уровня белка с низким плеоцитозом – свидетельство неблагоприятного прогноза [27, 30, 35, 40, 47].

Ликвор при менингококковом менингите: с выраженным плеоцитозом (от нескольких тысяч до неподдающегося счету в 1 мкл). Лейкоциты нейтрофильного характера, повышение белка умеренное (1–10 г/л).

Ликвор при пневмококковом менингите: цитоз умеренный – от 500 до 1 500 клеток в мкл, нейтрофильного характера. Содержание белка до 10 г/л и выше.

Ликвор при инфлюенца-менингите: умеренное повышение уровня белка (до 10 г/л) при высоком нейтрофильном плеоцитозе.

При туберкулезном менингите плеоцитоз подвержен довольно значительным колебаниям. В первые дни заболевания он составляет 100–300 × 10^6/л клеток, быстро нарастает и достигает максимальных цифр на 5–7 день болезни – до 800 × 10^6/л клеток, но редко превышает 1 000 × 10^6/л. Характер цитоза в начале заболевания лимфоцитарно-нейтрофильный, позже – лимфоцитарный. При обострении процесса нейтрофилия нарастает, а при хроническом процессе усиливается лимфоцитоз. Содержание белка в СМЖ всегда повышено и находится в зависимости от фазы процесса (0,5–5,0 г/л). Повышение его концентрации начинается раньше, чем повышение лейкоцитов (и других

патологических изменений), и исчезает белок (при выздоровлении) позже. Таким образом, у большой части больных наблюдается белково-клеточная диссоциация. Глобулиновые реакции положительные [35, 40, 47, 67].

Для серозного менингита характерно незначительное повышение давления СМЖ. Число клеток при отдельных видах серозных менингитов разное. В большинстве случаев плеоцитоз незначительный (30–200 × 10^6/л). При менингите, вызванном вирусами Коксаки, плеоцитоз достаточно высокий 300–700 × 10^6/л, при Herpes zoster – слабо выражен или отсутствует. Корреляция между плеоцитозом и тяжестью заболевания отсутствует. Количество общего белка слегка (0,5–0,8 г/л) или умеренно повышено. Большее повышение белка наблюдается редко [40, 47, 67, 84].

Ликвор при паротитном менингите: цитоз лимфоцитарного характера (до 1 000 кл в 1 мкл).

Эпидемический энцефалит. Данные относительно состава СМЖ при этом заболевании достаточно разноречивы, что связано, по-видимому, со значительным полиморфизмом клинического течения энцефалита. В начале заболевания чаще всего отмечается умеренный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов – до 40 × 10^6/л, реже до 100 × 10^6/л (при менингеальной форме до 100–200 × 10^6/л.). Повышение содержания белка наблюдается достаточно часто, но реже, чем плеоцитоз [35, 40, 47, 67].

Данные по концентрации общего белка в ликворе при других нозологиях приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация общего белка (г/л) в люмбальном ликворе (по Fishman, 1980; приведено по Е. М. Цветановой, 1986)

Диагноз	Средние величины (г/л)	Пределы колебаний (г/л)
Гнойный менингит	4,18	0,21–22,0
Мозговая геморрагия	2,70	0,19–21,0
Туберкулезный менингит	2,00	0,25–11,4
Мозговые опухоли	1,15	0,15–19,2

Продолжение таблицы 1

Диагноз	Средние величины (г/л)	Пределы колебаний (г/л)
Асептический менингит	0,77	0,11–4,00
Полиневрит	0,74	0,15–14,3
Микседема	0,71	0,30–2,42
Полиомиелит	0,70	0,12–3,66
Мозговой абсцесс	0,69	0,16–2,88
Эпилепсия (идиопатическая)	0,31	0,07–2,00

Изучение клеточного состава элементов спинномозговой жидкости является важным моментом в определении состояния нервной системы. В ликворе, полученном при люмбальной пункции, референтной величиной признано содержание клеток от 4 до 6 на мм^3. В нормальном ликворе обнаруживаются преимущественно лимфоциты. В клинической практике придерживаются следующей классификации плеоцитоза [40]:

1) слабый – 6–70 клеток на мм^3;
2) умеренный – 70–250 клеток на мм^3;
3) выраженный – 250–1 000 клеток на мм^3;
4) резко выраженный – более 1 000 клеток на мм^3;
5) массивный – более 10 000 клеток на мм^3.

Для серозного менингита при сифилисе характерен плеоцитоз от небольшого до умеренного, при этом клеточные элементы, в основном, представлены лимфоцитами. Обнаружение в спинномозговой жидкости нейтрофилов, даже в небольших количествах, свидетельствует о воспалительной реакции в мозговых оболочках, говоря об остроте процесса. В ликворе больных нейросифилисом могут обнаруживаться и макрофаги [35, 40].

1.4.2.2 Исследование спинномозговой жидкости для выявления Treponema pallidum или антител к Treponema pallidum

Ввиду неспецифичности симптоматики, атипичности течения и стертой

клинической картины, увеличения частоты скрытых форм нейросифилиса диагностика нейросифилиса затруднена [23, 39, 59, 63]. При рассмотрении методов диагностики нейросифилиса необходимо вспомнить о свойствах возбудителей спирохетозов. Современные данные о патогенезе наиболее распространенных спирохетозов позволяют отнести поражение ЦНС к основным и достаточно часто встречающимся патологическим изменениям [23, 59, 53, 123]. Сифилис не является исключением из этого правила. Данная закономерность объясняется наличием у возбудителей семейства Spirochetacae специфических факторов вирулентности. Фермент – кислая мукополисахаридаза, является одним из таких факторов. Данный фермент воздействует на один из преобладающих компонентов соединительной ткани (мукополисахариды) и способствует беспрепятственному проникновению трепонем практически в любую ткань макроорганизма, даже за пределами гематогистиоцитарных барьеров [22, 23, 82, 87, 100, 111].

Ключевую роль в лабораторном подтверждении наличия специфического поражения ЦНС при сифилисе играют микробиологические методы диагностики. Среди данных методов выделяют две основные группы: методы прямого обнаружения возбудителя и выявление антител к T. pallidum в ЦНС. Методы прямой диагностики возбудителя при нейросифилисе в настоящее время на практике применяются крайне редко и носят исследовательский статус. В связи с высокой требовательностью к условиям культивирования выделение возбудителя болезни в чистой культуре на питательных средах практически невозможно. В связи с крайне редким присутствием T. pallidum в ликворе метод темнопольной микроскопии также является малоэффективным [35, 43, 81, 99, 110, 121].

В некоторых литературных источниках имеются данные о возможности использования полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения генетического материала возбудителя сифилиса в ликворе. Впервые ПЦР для выявления специфических последовательностей ДНК патогенных трепонем в цереброспинальной жидкости была применена P. Hay и другими в 1990 году [55]. Однако первые полученные результаты со временем оказались не столь

бесспорными. На сегодняшний день установлено, что даже при внедрении T. pallidum в ткани ЦНС, ДНК микроорганизма может содержаться в ликворе в минимальном количестве, которого недостаточно для их обнаружения методом ПЦР. Существенно снижает чувствительность ПЦР наличие в исследуемом материале неспецифических ингибиторов амплификации [55, 97].

В целях повышения чувствительности диагностики нейросифилиса являются интересными научные исследования, связанные с разработкой и использованием ОТ-ПЦР на 16S рРНК T. pallidum. Кроме того, затруднительной представляется интерпретация результатов молекулярно-генетических методов диагностики при исследовании клинического материала от пациентов, которым была проведена антибактериальная терапия. Даже после гибели возбудителя его генетический материал сохраняется в ликворе долгое время, что препятствует использованию подобных методов для установления факта излеченности [55, 97].

Для ликвородиагностики сифилиса в России в настоящее время могут применяться следующие методы: микрореакция с кардиолипиновым антигеном (МР), а также зарубежные тесты VDRL, RPR и другие аналогичные МР как по принципу постановки реакции, так и по чувствительности и специфичности: ИФА, РПГА, РИФц, РИТ и МР [51, 52, 71].

Реакция микропреципитации (РМП).

Как и другие нетрепонемные тесты имеет высокую специфичность (100 %) и низкую чувствительность (10 % – 89 %) в диагностике нейросифилиса [51, 71]. При этом Г. Ю. Куляш (2011) сообщает, что указания на возможность использования в ликвородиагностике имеются только в инструкции для VDRL теста, несмотря на отсутствие принципиальных отличий в структуре антигена для проведения разных тестов микропреципитации. Несмотря на это, указания на использование РМП в диагностике нейросифилиса прописаны в нормативной документации [35].

Достаточно высокая диагностическая чувствительность РМП показана в работе Н. В. Фриго и соавт. (2011). Суммарный показатель диагностической эффективности был максимальным именно для РМП и составил 80,9 % [93].

Ложноположительные результаты РМП в ликворе выявляются при наличии у больного системного эритематоза или другого аутоиммунного заболевания, либо сильной контаминации пробы путевой серопозитивной кровью. Т. В. Красносельских в 2001 году описал 30–75 % ложноотрицательных результатов РМП в ликворе, что, безусловно, резко нивелирует диагностическую ценность данного теста [51, 71].

Иммуноферментный анализ (ИФА).

Для диагностики сифилиса данный метод применяется с 1975 года. В ликворе используют раздельное определение классов иммуноглобулинов M и G [24].

Так как крупные пентамерные молекулы не проникают через гемато-энцефалический барьер и обнаружение последних в ликворе однозначно интерпретируется как интратекальный синтез в раннюю стадию специфического процесса, то трактовка результатов ИФА IgM не должна вызывать никаких трудностей [24, 101]. Однако их обнаружение возможно лишь у 28–29 % больных нейросифилисом, что обусловлено коротким периодом полураспада антител данного класса. Таким образом, отрицательные результаты теста не исключают нейросифилиса [51,71]. Ложноположительные результаты так же присутствуют при данном тесте, но регистрируются лишь у 2,2 % больных с различными неврологическими заболеваниями несифилитической этиологии [24, 51, 71].

Иная ситуация складывается при оценке результатов теста ИФА IgG. При всех формах нейросифилиса диагностическая чувствительность данной методики приравнивается к 99 %. Специфичность же остается на уровне 62,1 % [51]. Причиной тому является достаточно высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера для специфических антител данного класса [24].

Реакция иммунофлюоресценции в модификации для цельного ликвора.

Реакция иммунофлюоресценции с цельной сывороткой занимает ведущее место среди специфических реакций и является абсолютно обязательным диагностическим тестом при постановке диагноза нейросифилис [51]. Отрицательный же результат позволяет фактически исключить наличие

нейросифилиса [51]. По данным исследований Н. В. Фриго и соавт. (2011), чувствительность данного метода оценивается как высокая и составляет 94,4–99 %. Специфичность метода этими же авторами определяется на уровне 90,3 %. Не смотря на это, как отмечает Красносельских Т. В. (2001), положительные результаты $РИФ_{ц}$ в ликворе не могут служить критерием активного нейросифилиса, если остальные клинические и лабораторные показатели в норме. Ложноположительные результаты $РИФ_{ц}$ по данным того же автора встречаются лишь в 0,6–0,7 % больных. Обобщая все вышесказанное, $РИФ_{ц}$ остается высокочувствительным трепонемным тестом, обязательным для установления диагноза нейросифилиса, но при этом не имеющим абсолютную специфичность, затрудняющую идентификацию, в основном, асимптомных форм патологии [51, 71, 93].

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Данный метод прост в постановке, не требует дорогостоящего оборудования и материалов, в результате чего он может претендовать на роль наиболее доступного и надежного специфического теста для ликвородиагностики [1, 5, 6, 51]. Н. В. Фриго и соавт. (2008) указывают на самую высокую диагностическую чувствительность 98 %, специфичность 100 % и прогностическую ценность как положительных (100 %), так и отрицательных (96,8 %) результатов. Позднее этими же авторами были приведены несколько иные данные в отношении РПГА: чувствительность 100 %, специфичность 96,7 %, прогностическая ценность положительных (97,3 %) и отрицательных (100 %) результатов, оставляя, таким образом, открытой проблему спорных клинических заключений при дискордантности общеклинических и серологических тестов [1, 5, 6, 51].

Подводя итоги можно сказать, что рассмотренные выше общеклинические и специфические тесты должны применяться только в комбинации. Высокая чувствительность трепонемных методов практически исключает позитивацию проб у людей интактных в отношении инвазии бледной трепонемы. Остается открытым вопрос о степени вовлеченности нервной системы при отсутствии

клинически манифестных поражений. Так, обобщая данные 18 исследований в своем систематическом обзоре, Harding A. S. с соавторами (2009) приходят к выводу, что ни один из существующих трепонемных тестов не позволяет исключить нейросифилис полностью [94].

Как бы ни было целесообразно применение индексов, помогающих оценить проницаемость ГЭБ и возможность интратекального синтеза специфических антител, необходимо признать, что в ближайшее время не ожидается их широкого распространения в повседневной практике. Проведение дополнительных исследований в парных образцах крови и спинномозговой жидкости значительно повышает стоимость ликворологического тестирования. Ответственность за установление или опровержение диагноза нейросифилиса полностью несет клиницист, что не исключает субъективности оценки. Опасность отсроченного появления симптомов тяжелых поздних форм, трудно поддающиеся лечению или вовсе некурабельных форм, подтверждают необходимость изучения патогенеза процесса и поиска дополнительных критериев активности специфического поражения [35, 48, 120, 125].

1.5 Иммунологические особенности патологии нервной ткани при нейросифилисе

Развитию иммунологических исследований в сифилидологии придают большое значение. Бледная трепонема попадает в центральную нервную систему путем гематогенной диссеминации [23, 88, 89]. Развитие защитной реакции со стороны нервной системы приводит к воспалению, в первую очередь, в оболочках мозга. Уже в инкубационном периоде обнаруживаются макро- и микроскопические изменения (Горбовицкий С. Е., 1944). Робустов Г. В. в 1950 году обнаружил характерные для сифилиса лимфоидо-плазматические инфильтрации оболочек головного мозга. Патологические изменения на ранних стадиях сифилиса выявляются не только в ЦНС, но и в миелиновых и безмиелиновых волокнах [7, 39, 90].

Существует мнение, что стенки церебральных и менингеальных сосудов становятся первым барьером на пути инфекции [11, 109]. Ряд авторов единогласно относят трепонему к вазотропным патогенам, усматривая признаки поражения сосудов уже на самых ранних стадиях сифилиса [39, 48].

Т-лимфоциты и макрофаги являются клетками, максимально инфильтрирующими сифилитические элементы [91]. Описывая особенности иммунного ответа, Ю. А. Новиков (2011), указывал на депрессию Т-клеточного звена иммунитета, объясняя тем самым связанные с этим активные, своего рода злокачественные клинические проявления сифилиса: множественные шанкры, обильную розеолезную и папулезную сыпь, алопецию и лейкодерму. Продолжая логическую цепочку, нетрудно связать дефицит Т-клеточного иммунитета с наиболее высоким риском развития нейросифилиса. Подобную точку зрения описывает и R. Martin [49, 92, 109, 118]. В предложенной им гипотезе дефицит Т-звена приводит к отсутствию элиминации трепонемы из нервной системы и развитию циркулирующей инфекции. Кроме того, существуют дефекты иммунного ответа, при которых, даже после устранения трепонемы химиотерапевтическими средствами, поддерживаются процессы специфического воспаления в нервной ткани.

Причинами такого явления может стать вызванная трепонемой массивная антигенемия и избыточное образование ЦИК [7, 36]. Медленная и неэффективная элиминации ЦИК может возникать на фоне угнетения макрофагов, вызванного воздействием возбудителя [68]. Причинами аутоиммунного васкулита в ЦНС является осаждение иммуногенных структур в стенках мозговых сосудов, приводящее к развитию повреждения оболочек мозга. Поражение собственно паренхимы является уже следующим этапом патологического процесса, указывающего на проникновение бледной трепонемы из субарахноидального пространства в нервную ткань [7, 37].

Рассуждая о патогенезе инфекционно-воспалительного процесса в нервной системе, прежде всего, следует рассматривать его проявления с позиции поражения мозговых оболочек [7, 96, 11]. Развитие патологического процесса в

мозговой паренхиме морфологически связано с формированием воспалительно-деструктивных очагов в нервной ткани и процессами демиелинизации и описывается клиницистами как паренхиматозый сифилис [7, 68].

Однако, воздействие бледной трепонемы не в полной мере объясняет патогенез описанных взаимодействий. Очевидным становится механизм развития сенсибилизации и гиперергии нервной ткани [7, 95]. У всех больных сифилисом зарегистрировано усиление реакции аутоиммунного гемолиза, что свидетельствует о повышенном содержании в организме этих больных иммуннокомпетентных клеток, вырабатывающих аутоантитела [7, 68, 112]. Иммунные медиаторы являются показателями активности данного процесса и опосредуют процесс миграции иммунокомпетентных клеток на территорию ЦНС. Ключевым моментом для оценки степени повреждения нервной ткани является выявление клинически значимых концентраций этих маркеров [11,15, 20].

Цитокины.

Гуморальная составляющая межклеточных взаимодействий в иммунной системе опосредуется продуктами взаимодействующих клеток – цитокинами [42, 76, 103]. Это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий.

Значение цитокинов существенно выходит за рамки иммунологии, поскольку они играют важную роль в кроветворении, развитии патологии и т. д. [42]. Цитокины традиционно подразделяют на несколько групп: интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами), интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы (гемопоэтические цитокины). Границы между группами условны. Выработка цитокинов индуцируется, главным образом, под влиянием бактериальных продуктов [42, 113].

Интерлейкины синтезируются, в основном, клетками иммунной системы, рыхлой соединительной ткани. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и

длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, воспаление и другие процессы [76]. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток. Повышение уровня данных веществ свидетельствует об имеющем место активном патологическом процессе и может использоваться как один из критериев диагностики ряда заболеваний и оценки эффективности проводимой терапии [42].

ИЛ-23 и ИЛ-12 являются гетеродимерными цитокинами, для которых p40 субъединица идентична, но вторые субъединицы имеют уникальные последовательности. Субъединица p40 секретируется при избытке ИЛ-12p35 и может связываться с субъединицей p19 (ИЛ-23p19) с формированием ИЛ-23. Последовательность аминокислотных остатков p19 субъединицы имеет высокую степень гомологии с последовательностью у членов суперсемейства ИЛ-6, менее выраженная гомология обнаружена с субъединицей p35 ИЛ-12. Данная субъединица сама по себе не обладает биологической активностью, но при соединении с p40 субъединицей формируется биологически активный цитокин ИЛ-23. Функции ИЛ-23 отличаются от функций ИЛ-12. В отличие от ИЛ-12, ИЛ-23 не обладает влиянием на нативные Т-клетки, но селективно активирует Т-клетки памяти, что приводит к увеличению синтеза ИФН-γ и ИЛ-17. ИЛ-23 также обладает большей способностью в индукции длительного Т-клеточного ответа на вирусные антигены и может индуцировать цитотоксический Т-клеточный ответ на опухоль [21, 45, 98]. Недавние исследования экспрессии рецептора ИЛ-23 и сверхэкспрессии ИЛ-23 в трансгенных мышах выявили, что ИЛ-23 играет критическую роль в аутоиммунном воспалении мозга, оказывая непосредственное действие на макрофагальную функцию [21, 45, 76, 114].

Доказано, что у пациентов с рассеянным склерозом моноциты периферической крови продуцируют повышение количества ИЛ-12, который, в свою очередь, индуцирует продукцию INF-γ в Т- и NK-клетках и направляет ответ по Th1-типу. Известно, что количество мРНК ИЛ-12 значительно возрастает перед обострением рассеянного склероза. Повышенный уровень ИЛ-12

выявляется в образцах сыворотки крови пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [21]. Степень повышения уровня ИЛ-12p40 в ЦСЖ и сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом коррелирует с активностью воспаления в мозге и степенью демиелинизации. ИЛ-23, продуцируемый дендритными клетками, также важен для патогенеза рассеянного склероза. Дендритные клетки пациентов с рассеянным склерозом продуцируют значительно большее количество ИЛ-23, чем дендритные клетки здоровых людей [21, 98, 114].

Интерлейкин-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинфекционной защиты [21]. Протективные эффекты интерлейкина-12 при инфекциях опосредованы интерферон γ-зависимыми механизмами: усиленной продукцией оксида азота и Т-клеточной инфильтрацией, усилением экспрессии адгезионных молекул и продукции хемокинов, стимуляцией цитотоксической активности натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов [21]. При оценке роли противовоспалительного цитокина интерлейкина-12 (двух его субтипов – 12p70 и 12p40) в развитии послеоперационной пневмонии у пациентов при операции аортокоронарного шунтирования отмечалось статистически достоверное снижение этого показателя по сравнению с контролем и группой пациентов с последующим гладким течением послеоперационного периода [21, 45].

В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика, включающая определение нейроспецифических белков – биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы. Определение уровня нейроспецифических белков способствует ранней диагностике, так как значимые изменения их концентрации часто происходит раньше, чем те повреждения, которые можно выявить методами инструментального обследования. Кроме того, они позволяют проводить оценку прогноза течения и исхода заболевания, осуществлять мониторинг лечения пациента [13, 45].

В последние годы исследованиям сывороточных и ликворных уровней нейрональных маркеров придают большое диагностическое значение при

различных нейродегенеративных и нейрососудистых заболеваниях, эпилепсии, травмах, онкопатологии и метаболических повреждениях мозга, опухолях легких и кожи. Уровень такого белка как глиальный фибрилярный кислый протеин дает представление о выраженности, глубине и распространенности поражения структур, объеме опухолей, прогнозе и исходе заболеваний мозга [45].

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP).

GFAP принадлежит семейству белков цитоскелета, является основным промежуточным 8-9 нм филаментом зрелых астроцитов ЦНС. GFAP высокоспецифичен для мозга – он не обнаружен вне ЦНС. Исследования показали, что GFAP высвобождается после травмы, сопровождаемой повреждением головного мозга, и попадает в кровоток очень быстро после травматического повреждения головного мозга, но GFAP не высвобождается при множественной травме, не сопровождаемой повреждением мозга. В ЦНС, после повреждения, вызванного либо травмой, либо вследствие заболевания, генетических нарушений или химического инсульта, астроциты становятся реактивными и отвечают определенным образом, названным астроглиоз. Астроглиоз характеризуется быстрым синтезом GFAP. Благодаря высокой специфичности по отношению к ткани мозга и раннему релизу в ликворе после травматического повреждения мозга GFAP может быть полезным маркером ранней диагностики. GFAP, экспрессирующийся в головном мозге астроцитами, характеризует проницаемость барьеров мозга (гемато- и ликвороэнцефалического). Это высокоспецифичный маркер цитолиза, некроза и ускоренного апоптоза клеток мозговой ткани и сосудистого эндотелия мозга [45].

РЕЗЮМЕ. Подводя итог сказанному выше, следует отметить, что существующую диагностику нейросифилиса исчерпывающей назвать нельзя. В настоящее время патогенез сифилитического поражения нервной системы остается до конца не изученным. Не существует целостного взгляда на взаимосвязь иммунных нарушений при нейросифилисе.

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно полно отражен вопрос о значимости и характере изменений цитокинового профиля и

специфических маркеров поражения нервной ткани у больных с нейросифилисом. Недостаточно изучена и систематизирована роль современных дополнительных методов диагностики нейросифилиса и их роль в прогнозировании и оценке адекватности терапии нейросифилиса. Все это, несомненно, доказывает высокую актуальность изучения данной проблемы, тем более что заболевание нейросифилисом приводит к значительной инвалидизации больных.

Таким образом, наиболее вероятный путь совершенствования ранней диагностики нейросифилиса так или иначе тесно связан с изучением изменений цитокинового профиля и специфических маркеров поражения нервной ткани у больных с нейросифилисом.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и характеристика больных сифилисом

Для проведения исследования были сформированы две группы: основная группа, больные нейросифилисом (n = 46), и группа сравнения (n = 41), больные сифилисом без поражения нервной системы (рисунок 1). Набор клинического материала осуществлялся на базе венерологического отделения БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (БУЗОО «ККВД»). Лабораторная диагностика осуществлялась на базе Академического центра лабораторной диагностики Омского государственного медицинского университета и клинико-диагностической лаборатории БУЗ ОО «ККВД». Забор ликвора и неврологическое обследование пациентов проводилось в венерологическом отделении БУЗОО «ККВД» кандидатом медицинских наук, ассистентом кафедры неврологии и нейрохирургии Кидаловым Максимом Борисовичем. Исследование проводилось с учетом требований Положения «Об юридических и этических принципах биологических исследований у человека» [31, 51, 52, 71].

Диагноз сифилиса устанавливали на основании положений приказов Минздрава России от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» [51], № 327 от 25.07.2003 «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» [52].

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для установления диагноза нейросифилиса также использовали клинические, эпидемиологические и лабораторные данные (серологическое и клиническое исследование ликвора: цитоз, содержание белка, РМП, РИФц, ИФА, РПГА). Основные положения о диагностике специфического поражения нервной системы отражены в «Федеральных клинических рекомендациях по дерматовенерологии» (2015 г.).

В настоящее время не существует универсального теста, который позволил бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз нейросифилиса, а также отличить антитрепонемные антитела, пассивно проникающие в центральную нервную систему из сыворотки, от местно синтезируемых. В связи с этим диагноз нейросифилиса с симптомами устанавливается на основании сочетания клинических проявлений с положительными результатами серологических тестов с ЦСЖ и изменением состава последней (числа клеток и уровня белка), скрытого – на основании лабораторного выявления патологических изменений ЦСЖ [71].

В рамках проведенного исследования диагностика нейросифилиса также осуществлялась на основании комплекса критериев. В тех случаях, когда выявлялась только одна положительная реакция в ликворе (при отрицательных остальных) – диагноз нейросифилиса отклонялся. В случае обнаружения двух и более положительных реакций (особенно РМП и/или ИФА-IgM) – выставлялся диагноз нейросифилиса. Также в пользу данного диагноза рассматривались варианты с положительной РПГА (с титром более 1 : 320), плеоцитозом (более 5 клеток в 1 мм³), содержанием белка выше 0,45 г\л.

Для осуществления цели проводилось открытое, когортное, плацебо не контролируемое, сравнительное исследование, методом одномоментного поперечного среза.

Для корректного формирования исследуемых групп, были разработаны следующие критерии отбора пациентов.

Критерии включения:

1) возраст 18–60 лет;

2) обязательное добровольное письменное согласие пациента или его доверенного лица на участие в исследовании;

3) наличие положительных серологических реакций в сыворотке крови, неврологических симптомов или сифилиса в скрытой или поздней форме, или вторичного сифилиса с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы;

4) заключение невролога о необходимости проведения ликвородиагностики и отсутствии сопутствующих заболеваний, влияющих на

исследование.

Для минимизации влияния системного и местного иммунного реагирования на исследуемые показатели были разработаны следующие критерии исключения:

1) наличие у больного документально подтвержденного сопутствующего заболевания, способного повлиять на результат исследования;

2) наличие в анамнезе у больного повреждения головного мозга при черепно-мозговых травмах;

3) отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента, отказ пациента от участия в исследовании.

Забор крови и ликвора у одного больного проводился в течение первых суток от момента госпитализации, до начала терапии.

До включения в клинические испытания пациент должен был ознакомиться с планом исследования и подписать информированное добровольное согласие, о чем было указано врачом, проводившим клиническое испытание, в индивидуальной карте наблюдения больного.

Общее число пациентов, изначально включенных в исследуемую группу, составило 96 человек, однако 9 больных были исключены из выборки по причине несоответствия критериям включения. К моменту окончательного формирования клинических групп число больных в первой группе составило 46, а во второй – 41 больной.

2.2 Методы проведения серологических тестов в сыворотке крови и ликворе

Исследование сыворотки крови и ликвора – РМП на сифилис качественный метод.

Для проведения данного теста использовался набор реагентов Антиген кардиолипиновый для реакции микропреципитации «Сифилис-АгКЛ-РМП» на 2 000 определений (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Для исследования использовали инактивированную сыворотку и ликвор. При добавлении к сыворотке крови или

ликвору больного сифилисом эмульсии кардиолипинового антигена происходит агглютинация и образуется преципитат (комплекс антиген – антитело), выпадающий в виде хлопьев белого цвета. РМП выполняли в лунках с округлым дном иммунологического планшета для макротитрования или в лунках с плоским полированным дном. В маркированные лунки планшета вносили образцы исследуемой сыворотки или ликвора и суспензию антигена. Реакция протекала при постоянном перемешивании реакционной среды: при покачивании планшета вручную или на платформе шейкера. При отсутствии антител в исследуемом образце внешний вид реакционной среды не изменится: она останется опалесцирующей.

О наличии в образце биологического материатела антител – преципитатов свидетельствует образование хлопьев преципитата различной величины, одновременно происходит просветление реакционной среды. Величина частиц преципитата, оцениваемая визуально, является мерой полуколичественного учета содержания антител и может быть выражена в условных единиц – от 1 до 4 плюсов. При максимальной выраженности ответа – (4+) дальнейшую полуколичественную оценку содержания антител проводят путем тестирования последовательных разведений исследуемого образца патологического материала (титрование) [14, 27, 40].

Исследование сыворотки крови и ликвора – ИФА (суммарные антитела) на сифилис, ИФА IgM, ИФА IgG.

Для проведения данных тестов использовались: набор реагентов "ДС-ИФА-АНТИ-ЛЮИС-СУММАРНЫЕ АНТИТЕЛА" 480 определений, набор реагентов «РекомбиБестантипаллидум-IgM» на 96 исследований, набор реагентов «РекомбиБестантипаллидум-IgG» на 96 исследований (ЗАО «ЭКОлаб», Россия).

Принцип реакции состоит в фиксации на поверхности лунок полистиролового планшета иммунных комплексов, образующихся при взаимодействии антител больного сифилисом с антигенами бледной трепонемы, с последующим выявлением их в цветной реакции с помощью специфических конъюгатов и соответствующих субстратно-хромогенных добавок. Результаты

ИФА оценивали по оптической плотности в лунках с образцами биоматериала. При каждой постановке ИФА рассчитывают критическое значение оптической плотности и определяют интервал значений, входящих в т. н. «серую зону». «Серая зона» – это интервал, лежащий в пределах оптической плотности критической, ±10 %. Исследуемый образец учитывали как положительный, если оптическая плотность данного образца располагается выше верхней границы значений «серой зоны»; как сомнительный, если в пределах «серой зоны»; и как отрицательный – ниже «серой зоны» [14, 24, 27, 40].

Исследование сыворотки крови и ликвора на сифилис методом РИФ качественная реакция.

Для проведения данного теста использовался набор реагентов «Флюороген-IgG» 80 определений (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Исследуемый материал инкубировался с цельными T. pallidum, фиксированными на предметных стеклах. Если сыворотки или ликвор содержат специфические антитела, на поверхности микроорганизмов формируются комплексы антиген – антитело. Это комплексы затем выявлялись путем инкубации с иммунной сывороткой, меченной флюорохромом, и последующей визуализации микроорганизмов с помощью люминесцентного микроскопа. При учете реакции оценивали степень флюоресценции трепонем. Образцы, дающие специфическую флюоресценцию, считались положительными в РИФ тесте:

(4+) – зелено-желтая флюоресценция – резкоположительный образец;

(3+) – яркая флюоресценция – положительный;

(2+) – слабая флюоресценция – слабоположительный;

(1+) – видимое окрашивание – минимально реактивный;

отсутствие флюоресценции – отрицательный [14, 27, 40].

Исследование сыворотки крови и ликвора на сифилис методом РПГА качественная реакция.

Для проведения данного теста использовался набор реагентов «РПГА-БЕСТ антипаллидум 100 определений (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Набор включает тест – эритроциты – эритроциты животных, сенсибилизированные антигеном бледной

трепонемы, контрольные эритроциты, буфер для разведения, положительный и отрицательный контроли. В лунки иммунологического планшета для микротитрования вносили образцы исследуемой жидкости и тест – эритроциты. При наличии специфических антител в сыворотке крови пациента происходило их взаимодействие с антигенами бледной трепонемы и образование пространственных структур иммунных комплексов антитело – антиген – эритроцит, которые под действием силы тяжести постепенно опускаются вниз, распределяются по всей поверхности дна лунки и формируют характерную картину «перевернутого зонтика». Реакцию оценивали визуально через 60–120 минут. При оценке результатов РПГА опирались на форму и характер осадка эритроцитов на дне лунок иммунологического планшета. Резко положительный результат (4+) – эритроциты располагаются ровным слоем по всему дну лунки; положительный результат (3+) – эритроциты располагаются на большей части дна лунки, по периферии осадка формируется заметное кольцо из осадка эритроцитов; слабоположительный результат (2+) – эритроциты располагаются на небольшой части дна лунки, в центральной части формируется плотное кольцо из осадка эритроцитов с заметным просветлением в центральной части; неопределенный результат (1+) – наличие небольшого рыхлого осадка эритроцитов с нечеткими краями в центральной части лунки с незначительным просветлением в центре на свободном от эритроцитов окружающем фоне; отрицательный результат – компактный осадок в центральной части дна лунки на чистом окружающем фоне [14, 27, 40].

2.3 Микроскопическое исследование цереброспинальной жидкости

Определение цитоза.

Подсчет цитоза производился аналогично счету клеток крови в счетной камере. Но поскольку клеток в ликворе значительно меньше, для их счета пользовалась камера большего объема – Фукса – Розенталя (емкость 3,2 мкл).

Унифицированный метод подсчета количества форменных элементов в

ликворе.

Принцип. Подсчитывают количество лейкоцитов в счетной камере Фукса – Розенталя после разрушения эритроцитов.

Реактив: 10 % раствор уксусной кислоты, подкрашенный метиловым фиолетовым (ледяная уксусная кислота 5 мл, вода до 50 мл + метиловый фиолетовый 0,1 мл).

Специальное оборудование: микроскоп, камера Фукса – Розенталя, смесители для подсчета лейкоцитов (меланжеры).

Ход исследования. В меланжер (смеситель) для лейкоцитов набирали раствор уксусной кислоты до метки «I», затем до метки «II» набирали ЦСЖ. Раствор уксусной кислоты разрушает эритроциты, а метиловый фиолетовый подкрашивает лейкоциты в синий цвет, что облегчает их подсчет. Встряхивали меланжер, перемешивая содержимое. Предварительно выпустив первую каплю, заполняли содержимым меланжера счетную камеру Фукса – Розенталя и считали лейкоциты по всей сетке [14, 27].

Определение белка.

Количественное определение белка в ЦСЖ проводили унифицированным методом с 6 % сульфосалициловой кислотой.

Принцип. Сульфосалициловая кислота вызывает коагуляцию белка с образованием мутности, интенсивность которой пропорциональна концентрации белка.

Реактивы: 1) 6 % раствор сульфосалициловой кислоты; 2) 14 % раствор сульфата натрия (безводного); 3) рабочий раствор – готовят перед употреблением путем смешивания равных объемов реактивов 1 и 2; 4) 0,9 % раствор хлорида натрия; 5) 1 % раствор альбумина для построения калибровочного графика.

Специальное оборудование – фотоэлектроколориметр.

Ход исследования. В пробирку (опыт) наливали 5 мл свежеприготовленного рабочего раствора и 0,5 мл ликвора. В другую пробирку (контроль) наливали 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и 0,5 мл ликвора. Тщательно перемешивали содержимое обеих пробирок. Через 10 минут измеряли интенсивность

помутнения на ФЭКе при длине волны 410–480 нм (сине-фиолетовый светофильтр) в кювете 10 мм, против содержимого контрольной пробирки. Расчет количества белка вели по калибровочному графику.

Построение калибровочного графика. Из калибровочного раствора готовили разведения и обрабатывали их как опытную пробу. В 5 пробирок наливали соответственно 0,05; 0,1; 0,2; 0,5 и 1 мл раствора альбумина и в каждую из них доливали 0,9 % NaCl до объема 10 мл. Концентрация белка в этих растворах составляла, соответственно 0,05; 0,1; 0,2; 0,5 и 1 г/л [14, 27].

2.4 Методы оценки некоторых показателей иммунного статуса у больных сифилисом

Иммунологическое обследование проводилось у всех пациентов на базе лаборатории Академического центра лабораторной диагностики Омского государственного медицинского университета. Для исследования показателей иммунного статуса больных использовали определение в спинномозговой жидкости уровня содержания ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP.

Определение GFAP. Для определения уровня GFAP в ликворе использовался набор Human GFAP ELISA (BioVendor Laboratory Medicin, США). Исследование проводилось на планшетном фотометре "iMark", (BIORAD, США).

Принцип метода: стандарты, контроли и образцы ликвора инкубировали в лунках микропланшета, покрытых кроличьими поликлональными антителами к GFAP человека. После инкубации в течение 2х часов и промывки в лунки добавляли биотинилированные моноклональные антитела к GFAP и инкубировали с захваченным GFAP. После второй инкубации и промывки в лунки добавляли конъюгат стрептавидин-пероксидаза. После одночасовой инкубации и промывки в лунки добавляли раствор субстрата. Энзиматическая реакция приводит к образованию голубого продукта. Окрашивание меняется на желтое при добавлении кислого стоп-раствора. Абсорбция полученного желтого раствора измерялась при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания прямо

пропорциональна концентрации GFAP человека. Калибровочная кривая строилась по значениям, полученным для стандартов GFAP человека. Концентрации в образцах определялись с помощью построенной калибровочной кривой.

Чувствительность: < 0,1 нг/мл [19, 35, 44].

Определение ИЛ-23. Для определения уровня интерлейкина-23 в ликворе применялся иммуноферментный анализ. Набор RayBio® Human ИЛ-23 ELIS Kit (eBioscience (Bender MedSystems), США). Исследование проводилось на планшетном фотометре "iMark", (BIORAD, США).

В основе данного метода лежит следующий принцип: на твердофазном носителе (лунки полистиролового планшета) фиксировались моноклональные антитела к ИЛ-23. В наборе использован «сэндвич» – вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к интерлейкину-23. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа ИЛ-23, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный ИЛ-23 взаимодействует с конъюгатом вторых антител с биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ИЛ-23 в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносили авидин-пероксидазу.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывали концентрацию ИЛ-23 в определяемых образцах [45, 68].

Определение ИЛ-12p40. Выполнялось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием тест-системы RayBio® Human ИЛ-12p40 ELISA Kit (eBioscience (Bender MedSystems), США), согласно инструкции фирмы-изготовителя аналогично методике определения ИЛ-23.

Исследование проводилось на планшетном фотометре "iMark", (BIORAD, США).

2.5 Методы статистической обработки

Полученные в работе данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с использованием программ "Microsoft Excel", "Statistica 6.0", и SPSS 16.0 согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных на персональном компьютере Acer [12, 60, 75].

Системный статистический анализ результатов клинических и лабораторных исследований был проведен в несколько этапов. На первом этапе по данным о характере распределения (на основании критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка) подбирали приемлемые методы параметрического или непараметрического анализа результатов к полученным количественным данным и определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров (средняя, медиана, квартили, стандартное отклонение, стандартная ошибка).

На втором этапе при сравнении количественных признаков двух анализируемых совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна – Уитни применяли в тех случаях, когда сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения.

Для категориальных переменных строили таблицы сопряженности и применяли Хи-квадрат (χ^2). При частотах меньше 10 использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов Гамма (Gamma, G) и Спирмена (R). Гамма-корреляция относится к непараметричсеким методам корреляционного анализа (как и ранговая корреляция по Спирмену) и позволяет оценивать взаимосвязь двух качественных или качественных и

количественных признаков, когда в данных имеется много повторяющихся значений. Использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции G (R):

$G(R) \leq 0{,}25$ – слабая корреляция,

$0{,}25 < G(R) < 0{,}75$ – умеренная (средняя) корреляция,

$G \geq 0{,}75(R)$ – сильная корреляция.

В таблицах количественные данные представлены в зависимости от распределения как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), либо как среднее ± стандартное отклонение.

Для сравнения различных методов диагностики использовали расчет чувствительности. Чувствительность *(Se)* – это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Определяется по формуле:

$$Se = A / N \times 100\ \%,$$

где A – количество пациентов с истинно положительным результатом,

N – общее количество обследованных пациентов.

Для составления прогноза использовали модули программы SPSS 16.0. ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC), что помогло выявить наиболее значимые параметры, используемые в дальнейшем для прогнозирования. ROC-анализ оценивает взаимодействие чувствительности и специфичности каждого параметра, его диагностическую ценность. Кривая ROC отражает точность прогнозирования результатов теста: чем больше она выгнута, тем точнее прогноз. Площадь под кривой ROC для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования равна 1. Для расчета вероятности развития поражения нервной системы у пациентов с сифилисом создавали модель прогноза с помощью метода бинарной логистической регрессии, которая исследует зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, имеющих

любой вид шкалы. Использовали пошаговый метод включения переменных в анализ [12, 60, 75].

Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05, так как при этом вероятность различия более 95 %.

Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле (Lopez-Jimenez F.,1998):

$$N = ([p_1 \times (100 - p_1)] + [p_2 \times (100 - p_2)]) \times 7{,}9 / (p_2 - p_1),$$

где N – число больных, которое требуется для получения достоверности выводов;

p_1 – ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из сравниваемых групп;

p_2 – ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой из сравниваемых групп.

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОСИФИЛИСОМ И СИФИЛИСОМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

3.1 Общая характеристика пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Для достижения вышеназванной цели и решения поставленных задач было обследовано 87 пациентов с подтвержденным диагнозом «Сифилис» (Класс A52-A53 по МКБ-10) в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст (42,8 ± 11,9) лет), которые были разделены на две группы: пациенты, которым был выставлен диагноз «Нейросифилис» (группа I) и пациенты без специфического поражения нервной системы (группа II). Наибольшее количество пациентов были в возрасте 39–42 года (20,7 %).

В группу I вошли 46 пациентов в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст (45,6 ± 13,6) лет), среди которых 31 мужчина (67,4 %) и 15 женщин (32,6 %). В группу II вошел 41 пациент в возрасте от 26 до 60 лет, средний возраст (39,6 ± 8,6) лет, что на 13,2 % меньше, чем в группе I ($p = 0,035$) (рисунок 2), среди которых 25 мужчин (61 %) и 16 женщин (29 %). Корреляционный анализ подтвердил, что развитие нейросифилиса действительно характерно для более старшей возрастной группы пациентов ($G = –0,27$, $p = 0,0093$), но гендерной предрасположенности выявлено не было ($G = 0,14$, $p = 0,36$).

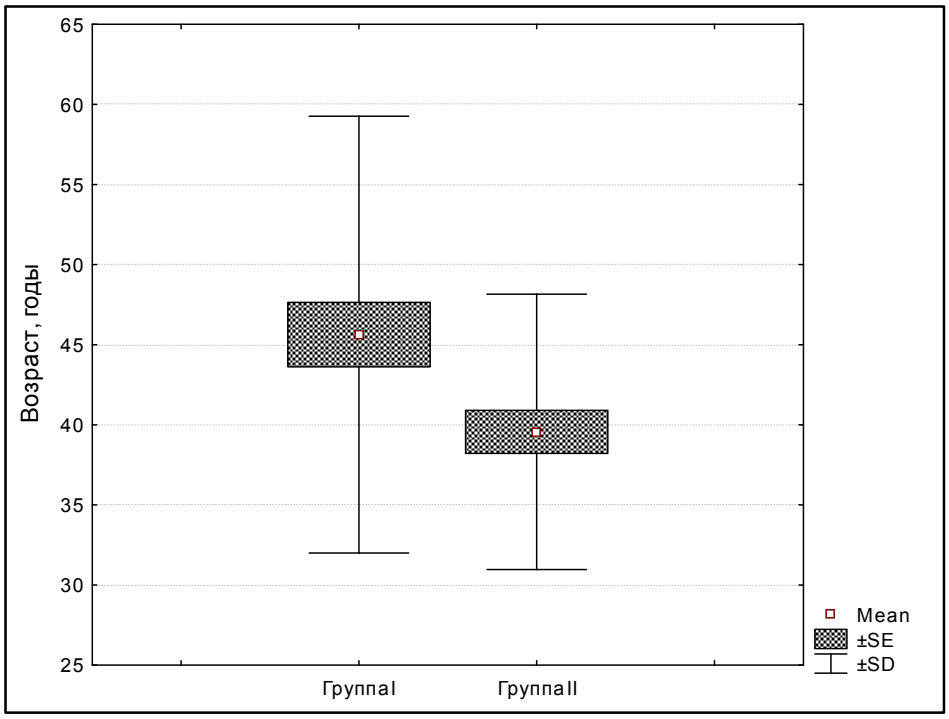

Рисунок 2 – Возраст пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы

При более детальном анализе возраста у лиц с нейросифилисом установлено, что у пациентов без клинических проявлений средний возраст составлял (44,0 ± 14,0) года, а у пациентов с клиническими проявлениями (49,4 ± 12,3) года, статистически значимых различий между подгруппами не выявлено ($p = 0,21$). Однако установлена корреляционная связь между развитием клинической картины нейросифилиса и полом пациентов ($G = 0,61$, $p = 0,011$): симптомы поражения нервной системы выявлялись в основном у мужчин – их доля в подгруппе Iб (нейросифилис с симптомами) была на 45,8 % выше, по сравнению с подгруппой Iа (нейросифилис без симптомов), в то время как доля женщин – на 65,9 % ниже ($p = 0,001$). Распределение пациентов по полу в группе Iа существенно не отличалось от такового в группе II (рисунок 3).

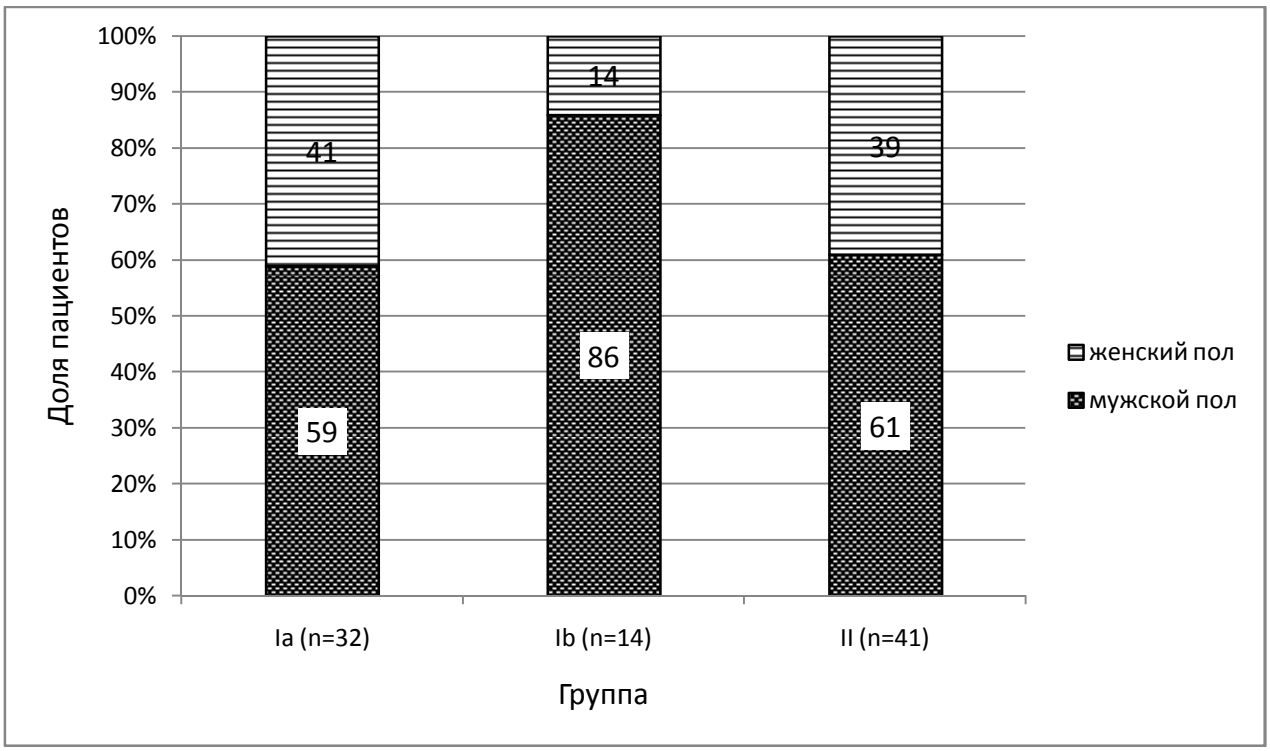

Рисунок 3 – Распределение пациентов с сифилисом по полу в клинических группах

Установлено, что пациенты с сифилисом, несмотря на трудоспособный возраст, имели низкий уровень образования (таблица 2). В обеих группах преобладали пациенты со средним образованием, в группе II их доля была на 20,3 % выше (p = 0,35), однако отсутствовали пациенты с незаконченным средним образованием. Доля пациентов со средне-специальным образованием была выше в группе II на 28,3 % (p = 0,40), пациенты с высшим образованием были единичными.

Таблица 2 – Уровень образования у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы

Образование	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
7 классов	0	0	1	2,4	0,47
8 классов	0	0	1	2,4	0,47
Среднее	27	58,7	20	48,8	0.35
Средне-специальное	14	30,4	16	39,0	0,40
Высшее	5	10,9	3	7,3	0,72
Примечание: статистически значимых различий между группами не обнаружено.					

Установлена корреляционная связь в группе пациентов с нейросифилисом между наличием клинических проявлений и уровнем образования (G = 0,62, p = 0,00041). В подгруппе Ia доля пациентов со средним образованием была на 53,5 % выше (p = 0,0011), а с высшим образованием – на 71,4 % ниже (p = 0,0032), чем в подгруппе Iб (рисунок 4).

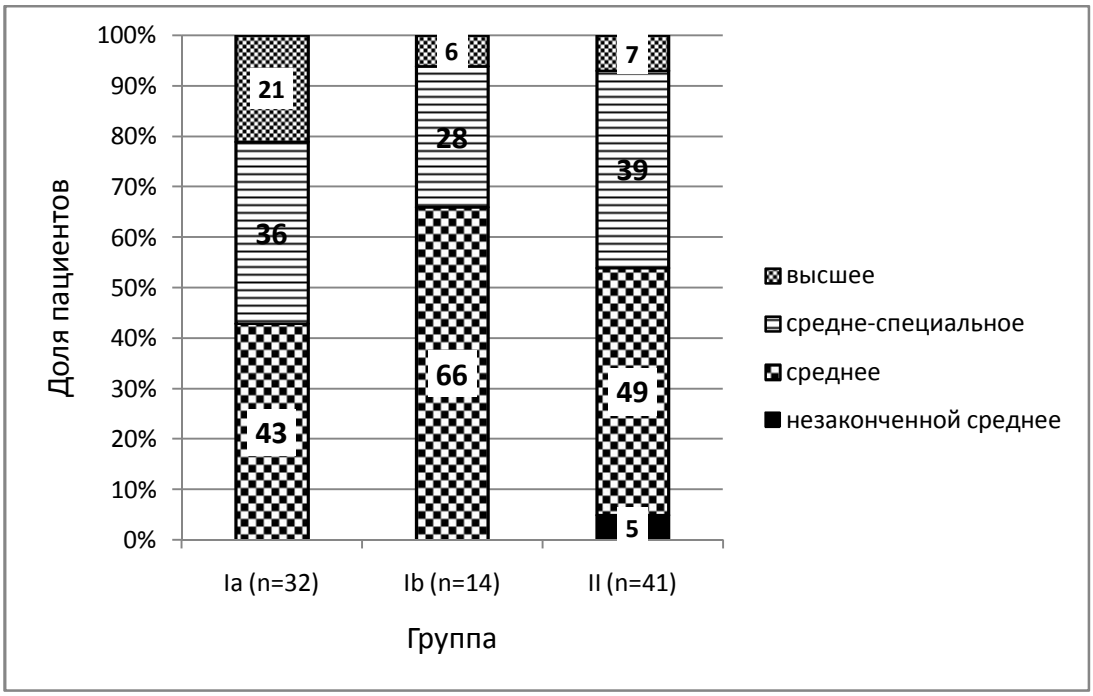

Рисунок 4 – Распределение пациентов в обследованных группах в зависимости от уровня образования

При сборе анамнеза 29 (63 %) пациентов группы I и 37 (90,2 %) пациентов группы II не предъявляли каких-либо жалоб. Таким образом, доля пациентов, предъявляющих жалобы, в группе I в 4,25 раза ($p = 0,005$) превышала аналогичный показатель в группе II. В группе II 2 (4,9 %) пациента предъявляли жалобы на снижение слуха и 2 (4,9 %) – на снижение зрения. В группе I самой частой жалобой было снижение зрения – 8 (17,4 %) пациентов, на втором месте – снижение памяти – 6 (13,0 %) пациентов, на третьем – головная боль – 4 (8,7 %), по одному пациенту (по 2,2 %) предъявляли жалобы на снижение слуха и слабость с нарушением походки.

При осмотре пациентов группы II не выявлено клинических признаков нейросифилиса. При поступлении у большинства пациентов (17 человек) был выставлен диагноз «Серорезистентность» (код по МКБ-10 Z86.1), по 8 человек поступили с диагнозами «Ранний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 A51.5) и «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний» (код по МКБ-10 A53.0). 6 человек поступили с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (код по МКБ-10 A51.3) и 2 человека с диагнозом «Поздний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 A52.8) (рисунок 5).

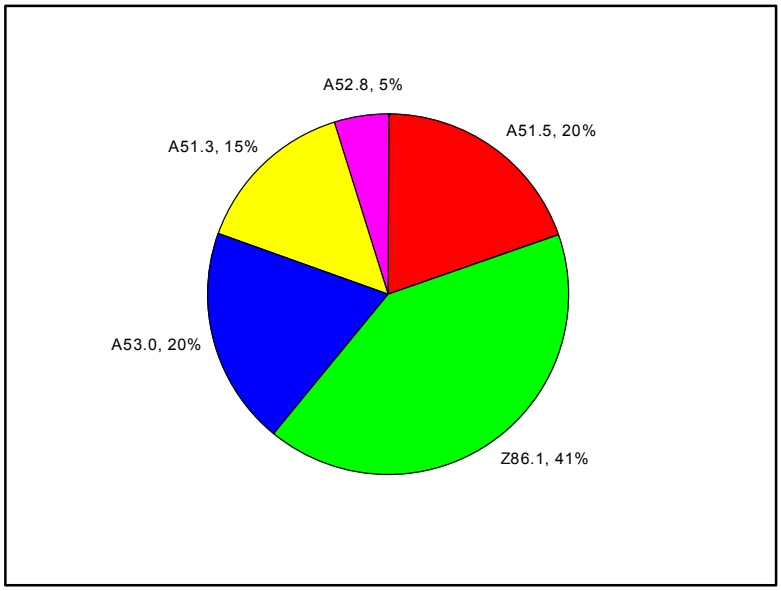

Рисунок 5 – Распределение больных сифилисом без специфического поражения нервной системы по видам диагноза (код по МКБ-10) при поступлении

При осмотре пациентов группы I у 14 (30,4 %) выявлены клинические симптомы поражения нервной системы, в том числе у 3 (6,5 %) – симптомы менингита, у 2 (4,3 %) – неврит зрительного нерва, тугоухость, еще у 2 (4,3 %) – энцефалопатия, по одному случаю отмечалась ангиопатия сетчатки, расстройства личности, когнитивные нарушения, менингоэнцефалит, полинейропатия с парезом кистей. Все эти пациенты вошли в подгруппу Iб.

В целом, пациенты с нейросифилисом чаще предъявляли жалобы на снижение зрения и слуха, снижение памяти, головную боль, слабость, нарушение походки, что подтверждается данными корреляционного анализа ($G = 0,69$, $p = 0,000014$). При осмотре данной группы выявлялись разнообразные симптомы поражения нервной системы ($G = 1,0$, $p = 0,000001$), не имеющие специфических для сифилиса особенностей.

Таким образом, в ходе проведенного осмотра и опроса пациентов установлено, что развитие нейросифилиса характерно для более старшей возрастной группы пациентов, клинические проявления чаще развиваются у пациентов мужского пола. Большинство пациентов с сифилисом имеют низкий уровень образования. Жалобы на ухудшение самочувствия предъявляли в основном пациенты с нейросифилисом, среди жалоб превалировали снижение зрения (17,4 %), нарушение памяти (13 %) и головная боль (8,7 %).

3.2 Результаты серологического исследования крови пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Всем пациентам было проведено комплексное серологическое исследование крови. Установлено, что РМП у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы была положительной в 36 случаях (87,8 %), у пациентов с нейросифилисом – в 45 (97,8 %), что на 11,4 % чаще, по сравнению с группой II ($p = 0,096$). Среди положительных результатов в группе II преобладал слабоположительный результат (2+), в группе I доля пациентов с сомнительным результатом (1+) была на 73,6 % меньше ($p = 0,08$), однако доля пациентов со

слабоположительным результатом (2+) в 3,9 раз больше (p = 0,014) по сравнению с группой II (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты РМП крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Результат	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
Отрицательный	1	2,2	5	12,5	0,096
1+	11	23,9	17	41,5	0,08
2+	13	28,3	3	7,3	0,014
3+	6	13,0	3	7,3	0,30
4+	15	32,6	13	31,7	0,93

В группе пациентов с нейросифилисом преобладала доля пациентов с резко положительной реакцией (4+), составляя треть от всех обследованных, в группе пациентов с сифилисом без поражения нервной системы доля пациентов с резко положительной реакцией (4+) была на 2,8 % ниже (p = 0,93). Самой малочисленной в обеих группах была доля пациентов с положительно реакцией (3+), однако в группе I она на 78 % превышала аналогичный показатель в группе II. Таким образом, у пациентов с нейросифилисом РМП чаще давала положительный результат, что подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи сильной степени между результатами РМП и поражением нервной системы при сифилисе (G = 0,72, p = 0,0068), кроме того была выше доля пациентов с положительным (3+) и резко положительным результатом (4+).

Необходимо отметить, что отрицательный результат не наблюдался ни в одном случае в подгруппе пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса (Iб), а доля пациентов с резко положительной реакцией (4+) была на 16,1 % выше (p = 0,45) по сравнению с подгруппой с асимптомным течением (Iа) (рисунок 6).

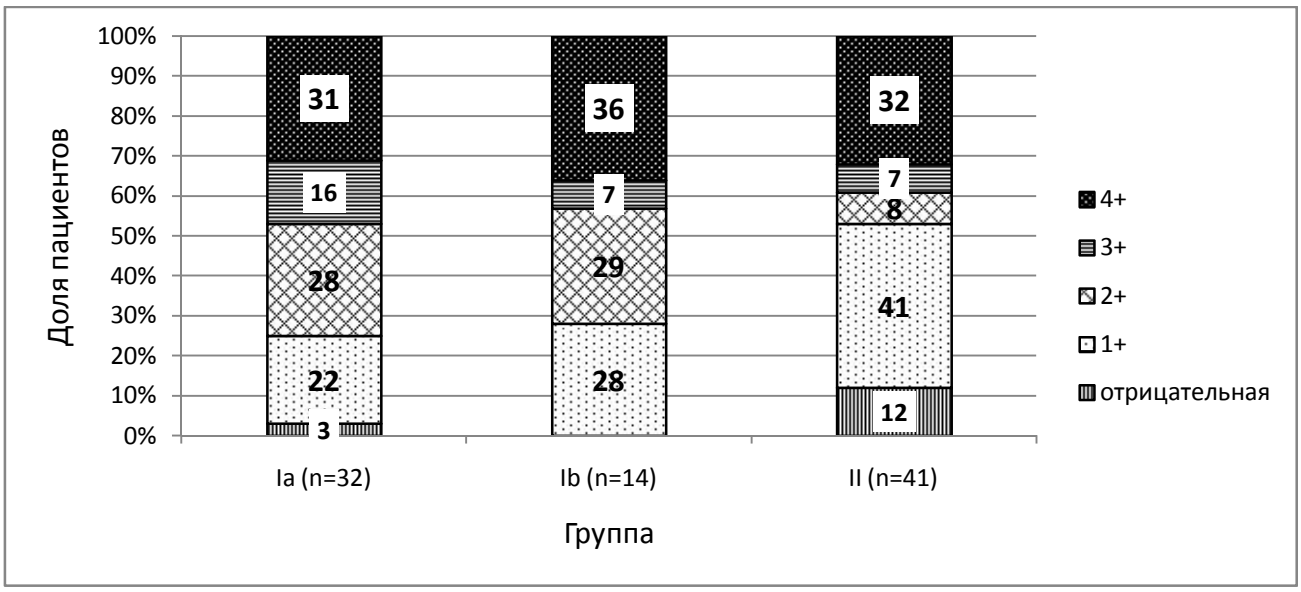

Рисунок 6 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РМП в крови

У 40 пациентов (87 %) группы I и 16 пациентов (39 %) группы II был определен титр антител. Среди этих пациентов в группе II почти в половине случаев определялся титр 1 : 32, чуть реже – 1 : 16 (таблица 4). В группе пациентов с нейросифилисом титр антител 1 : 2 верифицировался в 3,6 раз чаще, 1 : 4 – в 4 раза, 1 : 8 – в 2,4 раза чаще, а титры антител 1 : 16 – на 40 % реже, 1 : 32 и 1 : 64 – на 60 % реже по сравнению с группой пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы.

Таблица 4 – Титр антител по результатам проведения РМП у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титр	Группа I (n = 40)		Группа II (n = 16)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 2	9	22,5	1	6,25	0,25
1 : 4	10	25	1	6,25	0,15
1 : 8	6	15	1	6,25	0,66
1 : 16	6	15	4	25	0,62
1 : 32	7	17,5	7	43,75	0,04

Продолжение таблицы 4

Титр	Группа I (n = 40)		Группа II (n = 16)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 64	1	2,5	1	6,25	0,49
1 : 128	0	0	1	6,25	0,26
1 : 256	1	2,5	0	0	1,0

Таким образом, у пациентов с нейросифилисом титр антител был ниже, чем у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы, что подтверждают и данные корреляционного анализа (G = 0,56, p = 0,0003). Зависимости титра антител от наличия клинических проявлений нейросифилиса не выявлено (G = 0,26, p = 0,14).

Необходимо отметить, что у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы большинство случаев отрицательного результата (4 из 5) отмечались у пациентов, поступивших с диагнозом «Сифилис срытый неуточненный как ранний или поздний», еще один случай – у пациентов с диагнозом «Поздний сифилис скрытый» (таблица 5). Сомнительный результат (1+) наиболее часто (11 случаев из 17) регистрировался у пациентов с диагнозом «Серорезистентность», 4 случая – у пациентов с диагнозом «Сифилис срытый неуточненный как ранний или поздний» и 2 – «Сифилис скрытый ранний». Все случаи слабоположительного результата (2+) зафиксированы у пациентов с диагнозом «Серорезистентность». Положительный (3+) и резко положительный результат (4+) отмечались у пациентов с диагнозами «Сифилис срытый неуточненный как ранний или поздний», «Сифилис скрытый ранний» и «Серорезистентность» (6, 6 и 3 случая соответственно).

Таблица 5 – Титр антител и результаты проведения РМП у пациентов с сифилисом без поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении

Реакция	A51.5 (n = 8)		Z86.1 (n = 17)		A53.0 (n = 8)		A51.3 (n = 6)		A52.8 (n = 2)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Результаты реакции микропреципитации										
Отрицательная	0	0	0	0	4	50	0	0	1	50
1+	2	25	11	64,7	4	50	0	0	0	0
2+	0	0	3	17,6	0	0	0	0	0	0
3+	1	12,5	1	5,9	0	0	0	0	1	50
4+	5	62,5	2	11,8	0	0	6	100	0	0
Титр антител										
1 : 2	0	0	1	25	0	0	0	0	0	0
1 : 4	0	0	1	25	0	0	0	0	0	0
1 : 8	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0
1 : 16	1	16,7	2	50	0	0	1	16,7	0	0
1 : 32	2	33,3	0	0	0	0	5	83,3	0	0
1 : 64	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0
1 : 128	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0

Таким образом, у пациентов с диагнозом «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний» наиболее часто результат РМП оказывался отрицательным или слабоположительным, а у пациентов с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» – всегда резко положительным. У пациентов с диагнозом «Серорезистентность» ни разу не отмечалась отрицательная реакция, а положительная варьировала от (1+) до (4+). При анализе титра антител установлено, что титр антител 1 : 32 регистрировался в большинстве случаев (5 из 7) у пациентов с диагнозом «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний»; у пациентов с диагнозом «Серорезистентность» отмечался более низкий титр антител (1 : 2, 1 : 4, 1 : 16), а у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый ранний» более высокий (1 : 8, 1 : 16,

1 : 32, 1 : 64, 1 : 128).

РИФ трактовалась как положительная у 42 пациентов (91,3 %) группы I и 31 пациента (75,6 %) группы II, то есть у пациентов с нейросифилисом положительной реакция оказывалась на 20,8 % чаще (p = 0,047), что подтверждают и данные корреляционного анализа (G = 0,54, p = 0,0035). При этом у двух третей пациентов в обеих группах реакция расценивалась как слабоположительная (2+) (таблица 6). Статистически значимых различий по степени выраженности положительной реакции у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы установлено не было.

Таблица 6 – Результаты РИФ крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Результат	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
Отрицательный	4	8,7	10	24,4	0,047
1+	2	4,3	2	4,9	1,0
2+	31	67,4	25	61	0,53
3+	6	13	2	4,9	0,27
4+	3	6,5	2	4,9	1,0

Установлена корреляционная связь между наличием клинических проявлений при нейросифилисе и результатами РИФ (G = 0,60, p = 0,011). Так, в группе Iб доля пациентов со слабоположительной реакцией (2+) была на 45,8 % больше (p = 0,0001), с сомнительной реакцией (1+) – в 2,3 раза больше (p = 0,52), с положительной реакцией (3+) – на 56,3 % меньше (p = 0,65) чем в группе Iа, а отрицательной или резкоположительной реакцией (4+) не отмечалось (рисунок 7).

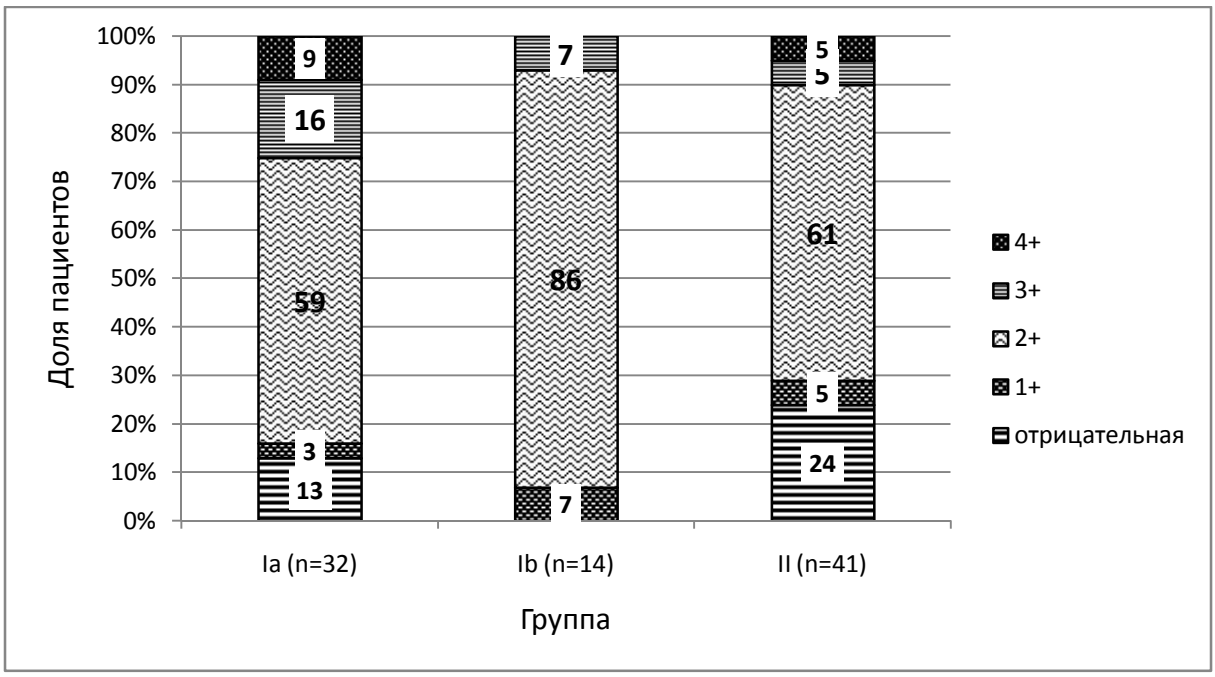

Рисунок 7 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РИФ в крови

Иммуноферментный анализ выявил антитела класса IgG в крови у всех обследованных пациентов. В обеих группах в равной степени преобладали титры антител 1 : 320–1 : 1 280 (таблица 7). Не выявлено зависимости титра антител класса IgG от поражения нервной системы и наличия клинических проявлений заболевания (G = 0,17, p = 0,33).

Таблица 7 – Титр антител класса IgG по результатам проведения ИФА крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титр	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 40	1	2,2	1	2,4	1,0
1 : 80	1	2,2	2	4,9	0,60
1 : 160	1	2,2	5	12,2	0,096
1 : 320	8	17,4	7	17,1	0,81
1 : 640	11	23,9	8	19,5	0,62
1 : 1 280	8	17,4	6	14,6	0,95
1 : 2 560	6	13,0	4	9,8	0,74
1 : 5 120	2	4,3	4	9,8	0,41
1 : 10 240	8	17,4	4	9,8	0,47

Антитела класса IgM были выявлены у 7 пациентов (15,2 %) группы I и 8 пациентов (19,5 %) группы II (таблица 8). Необходимо отметить, что упациентов с нейросифилисом титр антител чаще колебался в диапазоне 1 : 40–1 : 320, а у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы – в диапазонах 1 : 10–1 : 40 и 1 : 640–1 : 1 280, то есть уровень антител был либо низким, либо крайне высоким, что подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии взаимосвязи титра антител класса IgM и поражения нервной системы при сифилисе (G = 0,42, p = 0,41). Из 7 пациентов с нейросифилисом титры антител класса IgM определялись у 4 пациентов (28,6 %) подгруппы Iб и у 3 (9,4 %) в подгруппе Iа (p = 0,22). Зависимости уровня антител от наличия клинических проявлений неросифилиса не выявлено (G = 0,27, p = 0,26).

Таблица 8 – Титр антител класса IgM по результатам проведения ИФА крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титр	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 10	1	2,2	1	2,4	1,0
1 : 20	0	0	2	4,9	0,22
1 : 40	1	2,2	2	4,9	0,6
1 : 80	1	2,2	0	0	1,0
1 : 160	2	4,3	0	0	0,5
1 : 320	1	2,2	0	0	1,0
1 : 640	0	0	2	4,9	0,22
1 : 1 280	1	2,2	1	2,4	1,0

При изучении результатов РПГА установлено, что слабоположительная реакция (2+) и резкоположительная реакция (4+) выявлены у 100 % обследуемых. Необходимо отметить, что у пациентов с нейросифилисом почти в половине случаев (22 человека) наблюдалась резкоположительная реакция (4+), в группе пациентов с сифилисом без поражения нервной системы доля лиц с резко положительной реакцией была на 38,7 % ниже (12 человек, $p = 0,077$), а доля лиц со слабо положительной реакцией (2+) была в 3 раза выше ($p = 0,11$), по сравнению с группой I (рисунок 8). Доля лиц с положительной реакцией (3+) статистически значимо не отличалась в группах ($p = 0,60$). В целом, у пациентов с нейросифилисом РПГА была более выражена, что подтверждается данными корреляционного анализа ($G = 0,39$, $p = 0,0025$). Среди пациентов с сифилисом без поражения нервной системы зависимости выраженности РПГА от диагноза при поступлении выявлено не было ($G = 0,24$, $p = 0,13$).

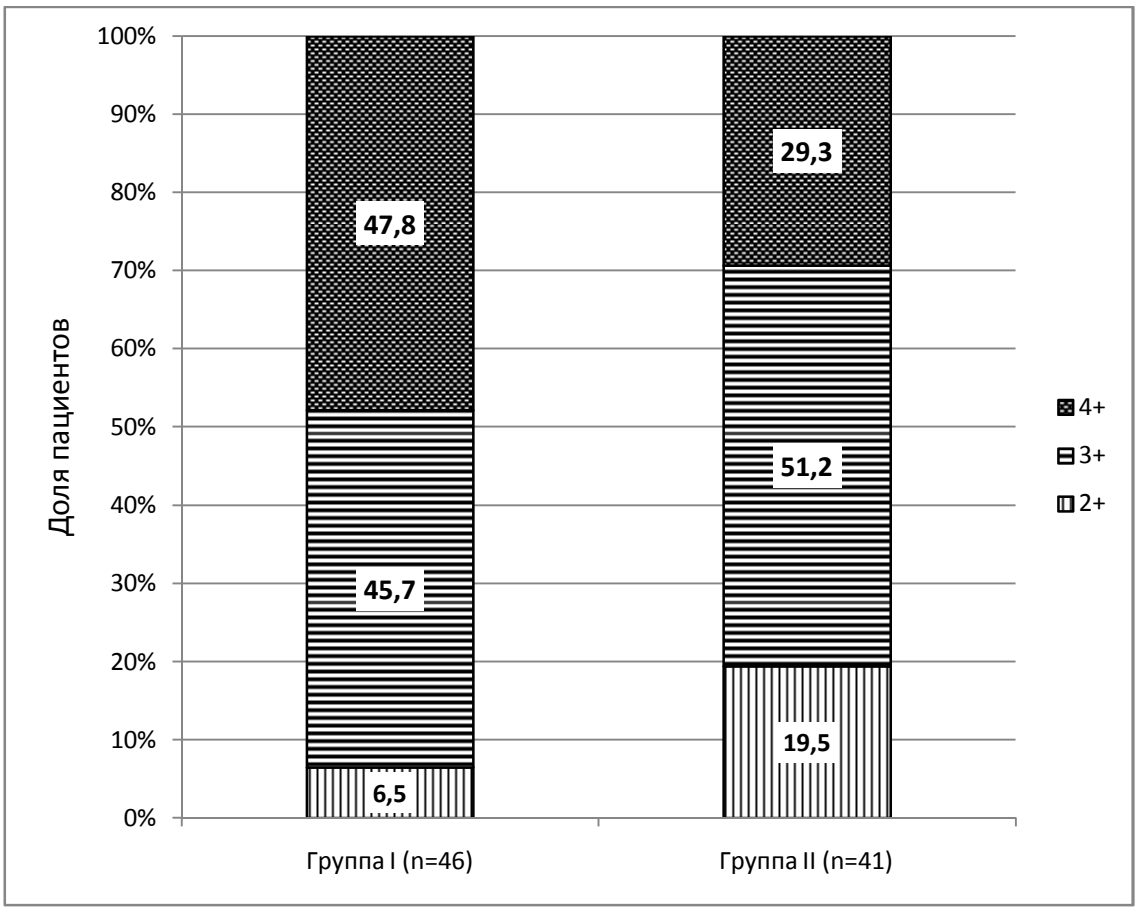

Рисунок 8 – Доля пациентов по степени выраженности РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Необходимо отметить, что у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса (подгруппа Iб) доля пациентов с резкоположительной реакцией (4+) была на 56,1 % выше ($p = 0,011$), по сравнению с пациентами с асимптомным течением (подгруппа Iа), а доля пациентов в положительно реакцией (3+) – на 45,3 % ниже ($p = 0,001$) (рисунок 9), что подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи средней степени между клиническими проявлениями поражения нервной системы при сифилисе и степенью выраженности РПГА у пациентов с нейросифилисом ($G = 0,40$, $p = 0,046$).

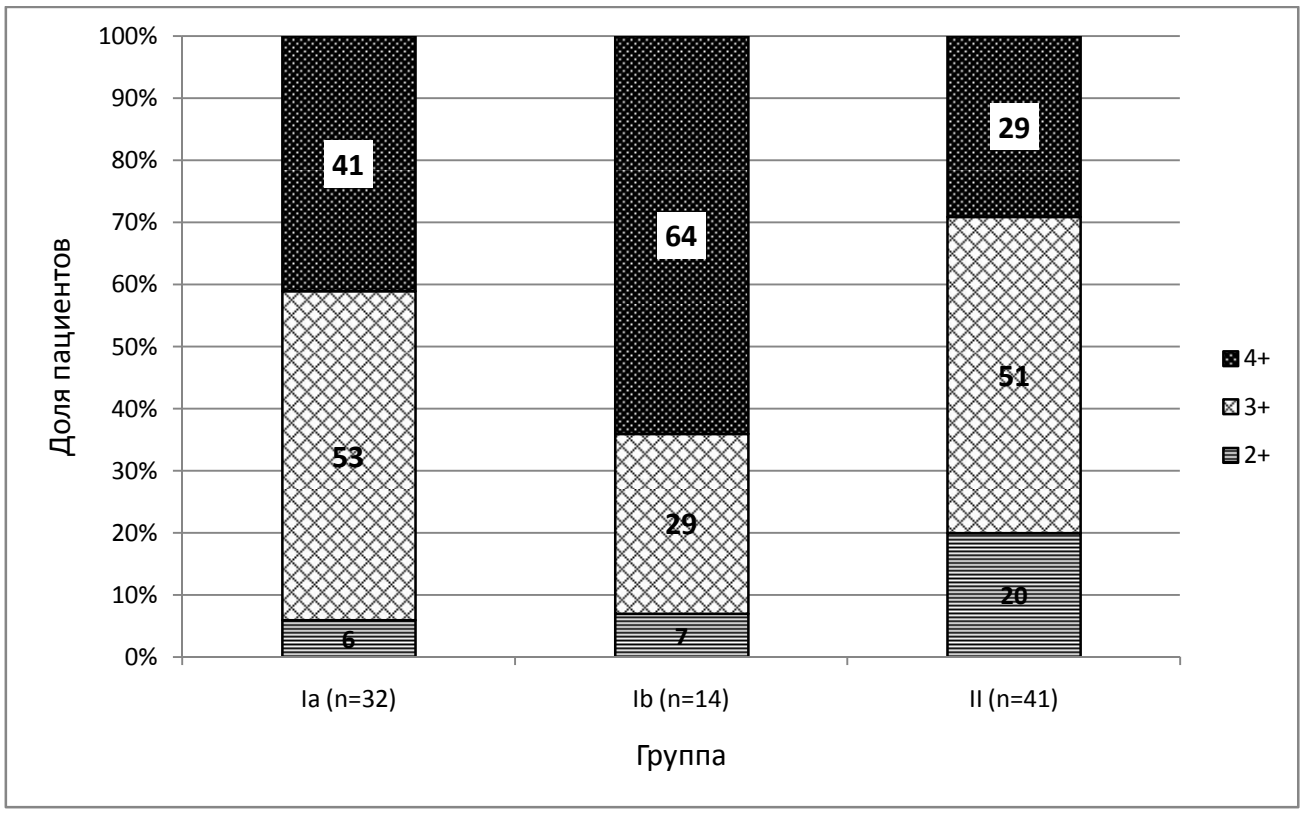

Рисунок 9 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РПГА в крови

Установлено, что у пациентов с сифилисом без поражения нервной системы преобладал титр антител 1 : 640 и 1 : 2 560 и, в целом, титр антител был ниже, чем в группе пациентов с нейросифилисом, где преобладали титры антител 1 : 2 560, 1 : 5 120 и 1 : 10 240. Зависимости титра антител от наличия клинических проявлений нейросифилиса не выявлено (G = 0,09, p = 0,71) (таблица 9).

Таблица 9 – Титр антител по результатам проведения РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титр	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 320	0	0	1	7,1	0,40
1 : 640	4	19	4	28,6	0,51
1 : 1 280	2	9,5	1	7,1	0,81
1 : 2 560	5	23,8	4	28,6	0,75
1 : 5 120	5	23,8	2	14,3	0,49
1 : 10 240	5	23,8	2	14,3	0,49

Таким образом, комплексное серологическое исследование крови пациентов с сифилисом позволило выявить особенности результатов реакций при поражении нервной системы. Установлено, что у пациентов с нейросифилисом РМП чаще давала положительный результат, кроме того была выше доля пациентов с положительным (3+) и резко положительным (4+) результатом, по сравнению с пациентами без специфического поражения нервной системы. При наличии клинических симптомов поражения нервной системы РМП была положительной в 100 % случаев, преобладала резко положительная реакция. Антитела класса IgG в крови определялись у всех обследованных пациентов. Титр антитела класса IgM в крови был ниже у пациентов с нейросифилисом, чем у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы. РИФ чаще оказывалась положительной при нейросифилисе, а уровень антител в этой группе пациентов был либо низким, либо крайне высоким. РПГА была положительна у всех пациентов с сифилисом, однако степень ее выраженности не зависела от поражения нервной системы и наличия общих клинических проявлений заболевания.

3.3 Результаты исследования ликвора серологическим и клиническим методом у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Всем пациентам, кроме исследования крови, было проведено ликворологическое обследование согласно Федеральным клиническим рекомендациям по дерматовенерологии от 2017 года [71].

Реакция микропреципитации у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы была во всех случаях отрицательной, а у пациентов с нейросифилисом – в 7 (15,2 %) случаях слабо положительной ($p = 0,0038$), что подтверждают и данные корреляционного анализа о наличии сильной связи между наличием поражений нервной системы и результатом РМП ($G = 1,0$, $p = 0,0000001$). Среди 7 пациентов группы I с положительной реакцией пять пациентов имели клинические проявления заболевания, а двое – нет (рисунок 10). Таким образом, РМП в ликворе была положительной в подгруппе Iб в 6 раз чаще, по сравнению с подгруппой Iа ($p = 0,02$), что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи сильной степени между клиническими проявлениями нейросифилиса и результатами РМП в ликворе ($G = 0,79$, $p = 0,00022$).

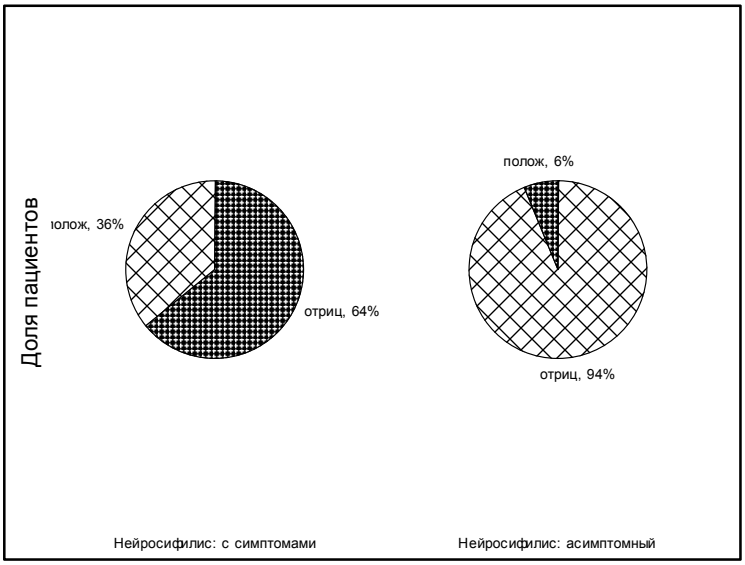

Рисунок 10 – Распределение пациентов с нейросифилисом в зависимости от результатов РМП в ликворе

Реакция иммунофлюоресценции оказалась положительной в 44 (95,7 %) случаях в группе I и в 29 (70,7 %) – в группе II (таблица 10). У пациентов с нейросифилисом выраженность положительной реакции была выше, чем у пациентов без специфического поражения нервной системы. Так, случаев сомнительной реакции (1+) в группе I не отмечалось, а в группе II они составляли 24,4 % ($p = 0,0003$). Доля пациентов со слабо положительной реакцией (2+) в группе I была на 47,7 % ниже, чем в группе II ($p = 0,047$), а с положительной реакцией (3+) – в 6,2 раза выше ($p = 0,0022$). Резко положительная (4+) РИФ ликвора отмечалась только у пациентов с нейросифилисом. Корреляционный анализ подтвердил наличие сильной связи между поражением нервной системы при сифилисе и положительными результатами РИФ ликвора ($G = 0,80$, $p = 0,000003$).

Таблица 10 – Результаты РИФ ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Результат	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
Отрицательный	2	4,3	12	20,3	0,0025
1+	0	0	10	24,4	0,0003
2+	10	21,7	17	41,5	0,047
3+	14	30,4	2	4,9	0,0022
4+	20	43,5	0	0	0,000001

Среди пациентов с нейросифилисом, при наличии клинических проявлений заболевания, РИФ с ликвором была положительной в 100 % случаев, при асимптомном течении – в 93,75 %. В подгруппе Iб доля пациентов со слабо положительной реакцией (2+) была выше на 52,4 % ($p = 0,46$), с резко положительной реакцией (4+) – на 23,1 % ($p = 0,56$), а с положительной реакцией (3+) – ниже на 37,7 % ($p = 0,60$), по сравнению с подгруппой Iа (рисунок 11). Однако, данные различия не были статистически значимы, корреляционной связи между наличием клинических проявлений поражения нервной системы при сифилисе и выраженности РИФ не выявлено ($G = 0,34$, $p = 0,076$).

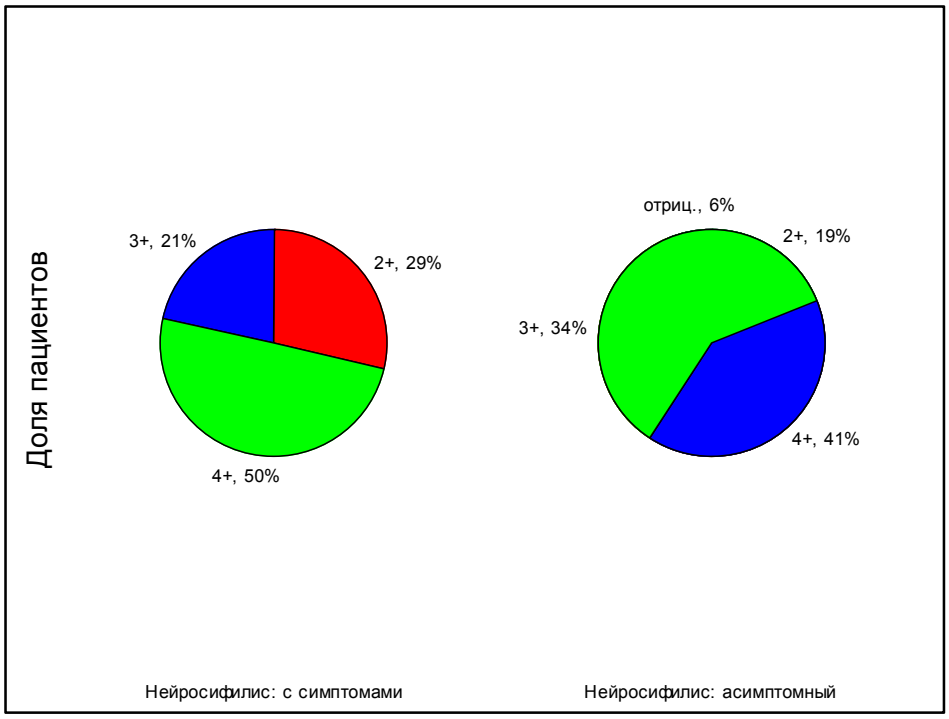

Рисунок 11 – Распределение пациентов с нейросифилисом в зависимости от результатов РИФ в ликворе

Иммуноферментный анализ выявил антитела класса IgG у всех пациентов группы I (100 %) и у 22 (53,7 %) пациентов группы II (p = 0,00001). Отмечено, что в группе II не наблюдалось титра антител выше 1 : 16 (таблица 11), в то время как в группе I доля пациентов с титром 1 : 32–1 : 256 составляла 52,1 % (p = 0,000001), а доля пациентов с титром антител класса IgG 1 : 2 была меньше на 89,5 % (p = 0,0004), с титром 1 : 4 – на 59,9 % (p = 0,65), с титром 1 : 8 – на 59,1 % (p = 0,48). В целом, в группе I наиболее часто регистрировался титр антител 1 : 16–1 : 32, а в группе II – 1 : 2. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи средней степени между наличием антител класса IgG в ликворе и поражением нервной системы при сифилисе (G = 0,45, p = 0,000008).

Таблица 11 – Титр антител класса IgG по результатам проведения ИФА ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титр	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 22)		p
	Абс	%	Абс	%	
1 : 2	2	4,3	9	40,9	0,0004
1 : 4	5	10,9	4	18,2	0,65
1 : 8	6	13	7	31,8	0,13
1 : 16	9	19,6	2	9,1	0,48
1 : 32	8	17,4	0	0	0,047
1 : 64	6	13	0	0	0,17
1 : 128	6	13	0	0	0,17
1 : 256	4	8,7	0	0	0,30

Среди пациентов без специфического поражения нервной системы антитела класса IgG выявлялись в 100 % случаев у лиц с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (код по МКБ-10 А51.3), в половине случаев у лиц с диагнозами «Серорезистентность» (код по МКБ-10 Z86.1), «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний» (код по МКБ-10 А53.0), «Поздний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 А52.8) и лишь в 38 % случаев – с диагнозом «Ранний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 А51.5) (рисунок 12). Установлена корреляционная связь средней степени между наличием антител класса IgG и диагнозом при поступлении (G = 0,48, p = 0,0002).

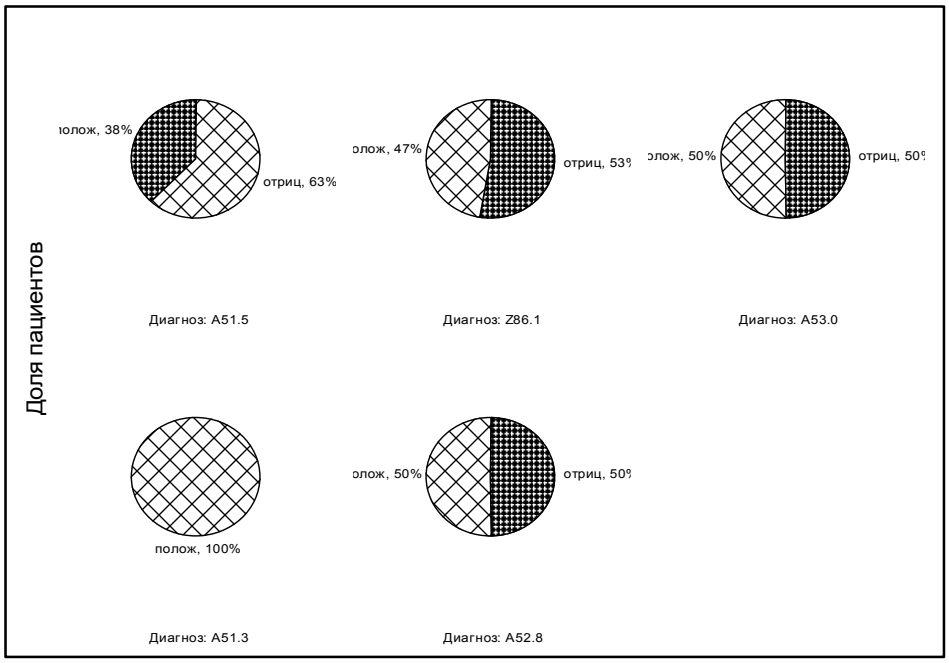

Рисунок 12 – Распределение пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от наличия антител класса IgG и диагноза при поступлении

Антитела класса IgM были выявлены в ликворе у 14 пациентов (30,4 %) группы I и не выявлены ни у одного пациента группы II (p = 0,0022). Титр антител у пациентов с нейросифилисом колебался от 1 : 2 до 1 : 256, при этом наибольшая доля пациентов (36 %) имели титр антител 1 : 4 (рисунок 13). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи сильной степени между титром антител класса IgM и поражением нервной системы при сифилисе (G = 1,0, p = 0,0000001). Среди 14 пациентов с нейросифилисом, у которых в ликворе обнаружены антитела класса IgM, у 6 наблюдались клинические проявления заболевания (42,9 % от пациентов подгруппы Iб) и у 8 оно протекало бессимптомно (25 % от пациентов подгруппы Iа, p = 0,23). Не обнаружено корреляционной связи между выявлением антител класса IgM в ликворе и наличием клинических проявлений поражения нервной системы (G = 0,38, p = 0,08).

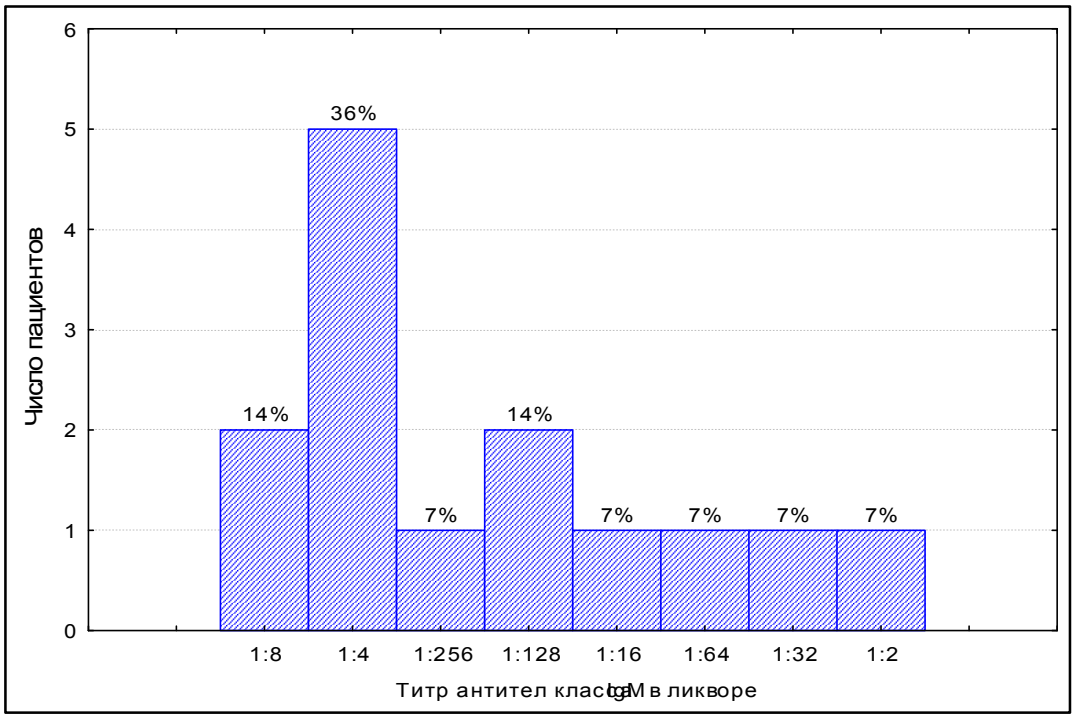

Рисунок 13 – Уровень антител класса IgM в ликворе у пациентов с нейросифилисом

Положительная РПГА в ликворе определялась у 45 (97,8 %) пациентов группы I и 29 пациентов (70,7 %) группы II ($p = 0,0005$). Корреляционный анализ подтвердил существование сильной связи между наличием поражения нервной системы при сифилисе и положительной РПГА в ликворе ($G = 1,0$, $p = 0,000001$). Установлено, что в группе пациентов с нейросифилисом доля больных с сомнительной реакцией (1+) была на 66,7 % ниже ($p = 0,11$), со слабо положительной реакцией (2+) – на 76,2 % ($p = 0,002$), а с положительной реакцией (3+) в 2,8 раз выше ($p = 0,012$), чем в группе пациентов, без специфического поражения нервной системы. Резко положительная реакция (4+) определялась только у пациентов группы I (рисунок 14).

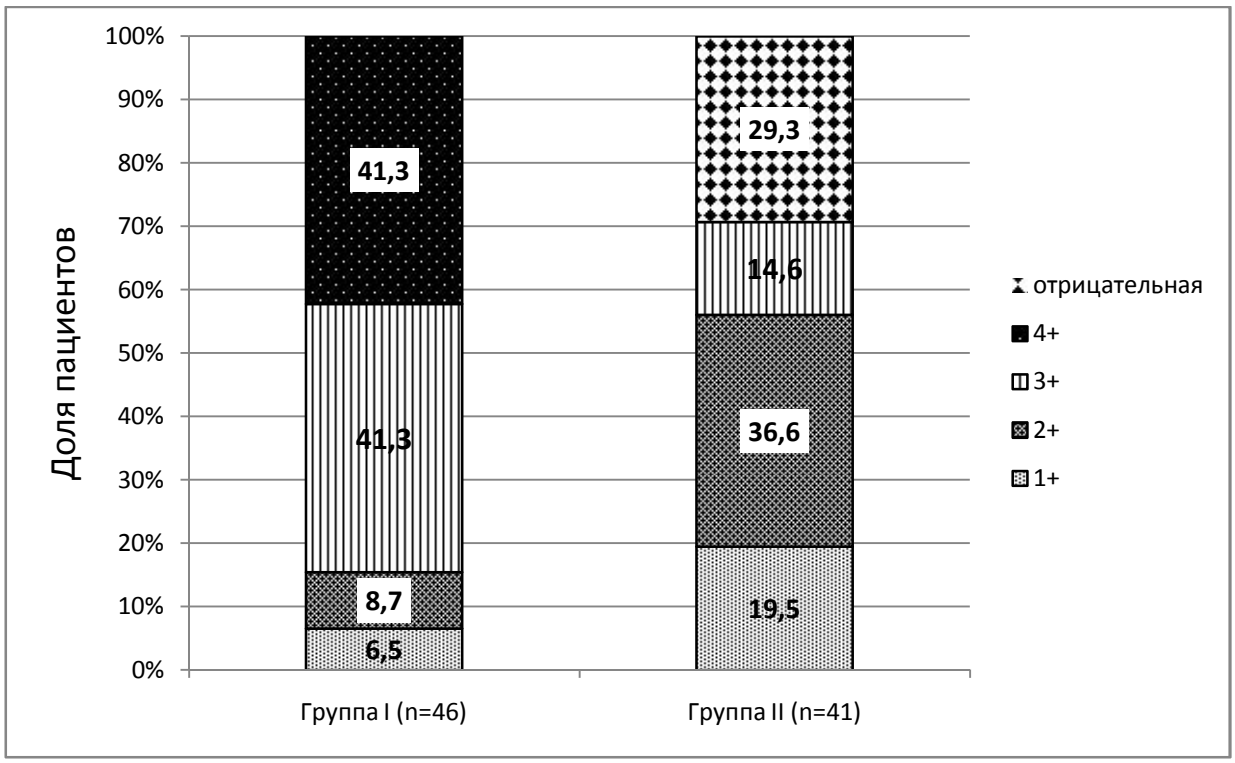

Рисунок 14– Степени выраженности РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Титры антител у пациентов группы I колебались от 1 : 2 до 1 : 10 240 (рисунок 15), в большинстве случаев составляя 1 : 64 (16 %), 1 : 320 (16 %), 1 : 2 560 (12 %) и 1 : 5 120 (16 %). Корреляционной связи между наличием клинических проявлений нейросифилиса и результатами РПГА в ликворе не выявлено (G = 0,048, p = 0,81).

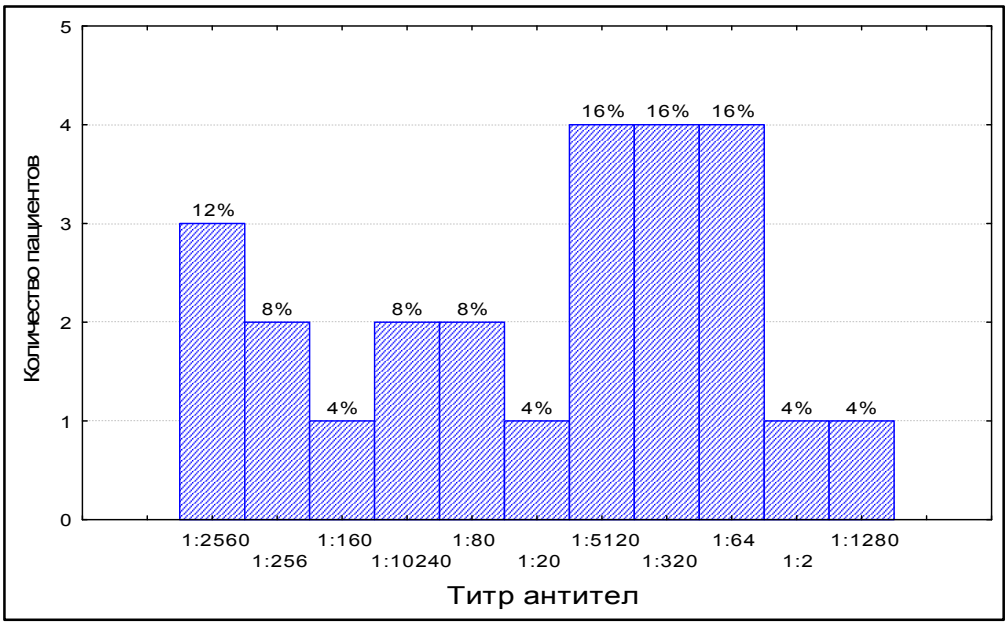

Рисунок 15 – Уровень антител в ликворе у пациентов с нейросифилисом в РПГА

Уровень белка в ликворе у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы колебался от 0,1 до 1,0 г/л и в среднем составлял (0,25 ± 0,15) г/л с низким коэффициентом вариации 0,022. Показатель больше нормальных значений отмечался только у одного пациента (2,4 %) с диагнозом А53.0. Уровень белка в ликворе у пациентов с нейросифилисом колебался от 0,1 до 3,0 г/л и в среднем составлял (0,67 ± 0,88) г/л с низким коэффициентом вариации 0,78. Показатель выше нормальных значений определялся у 11 человек (23,9 %), что в 9,96 раз выше, чем в группе II ($p = 0,0042$). Таким образом, уровень белка в группе I был в 2,7 раза выше, по сравнению с группой II ($p = 0,024$) (рисунок 16). Корреляционный анализ выявил наличие связи средней степени между уровнем белка в ликворе и поражением нервной системы при сифилисе ($G = –0,039$, $p = 0,0014$).

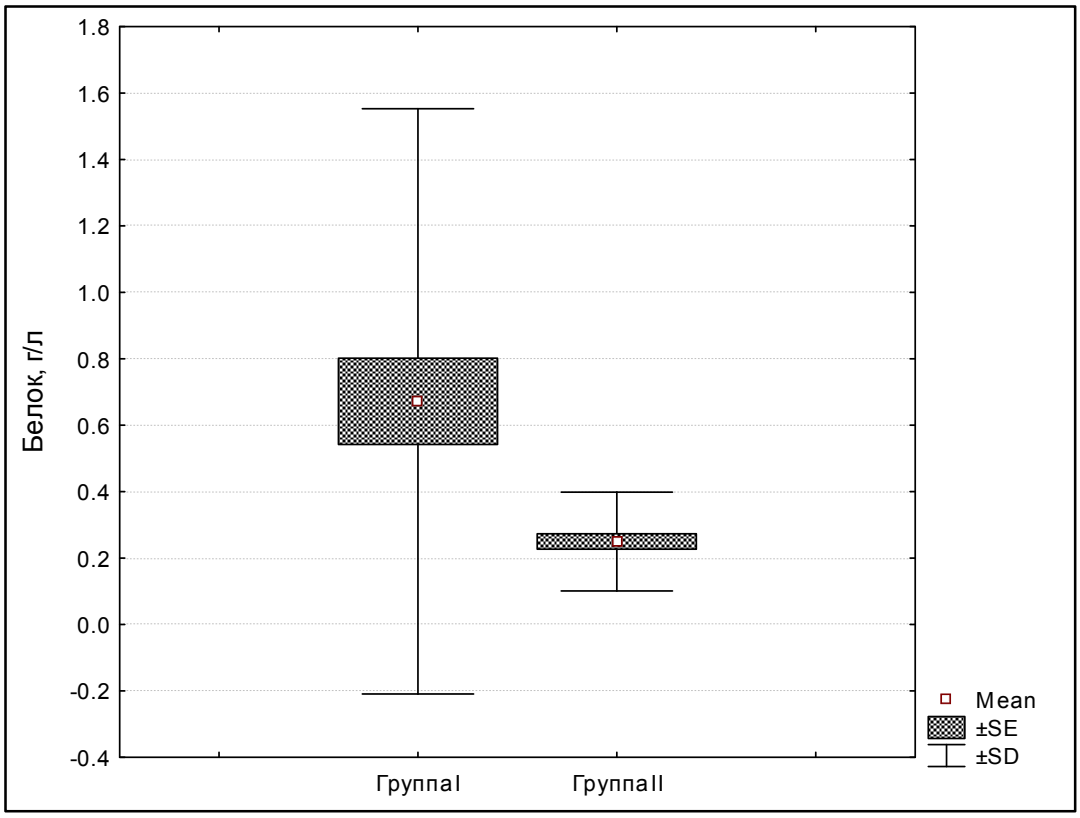

Рисунок 16 – Уровень белка в ликворе у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Установлено, что у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень белка в ликворе колебался от 0,20 до 3,0 г/л и в среднем составлял (1,15 ± 1,09) г/л. У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень белка в ликворе колебался от 0,10 до 3,0 г/л и в среднем составлял (0,46 ± 0,70) г/л. Таким образом, у пациентов подгруппы Iб уровень белка в ликворе в 2,2 раза превышал показатель в подгруппе Iа ($p = 0,021$) (рисунок 17). Уровень белка в ликворе у пациентов группы Iа статистически значимо не отличался от аналогичного показателя в группе II ($p = 0,27$). Корреляционный анализ выявил наличие связи средней степени между клиническими проявлениями нейросифилиса и уровнем белка в ликворе ($G = 0,51$, $p = 0,0014$).

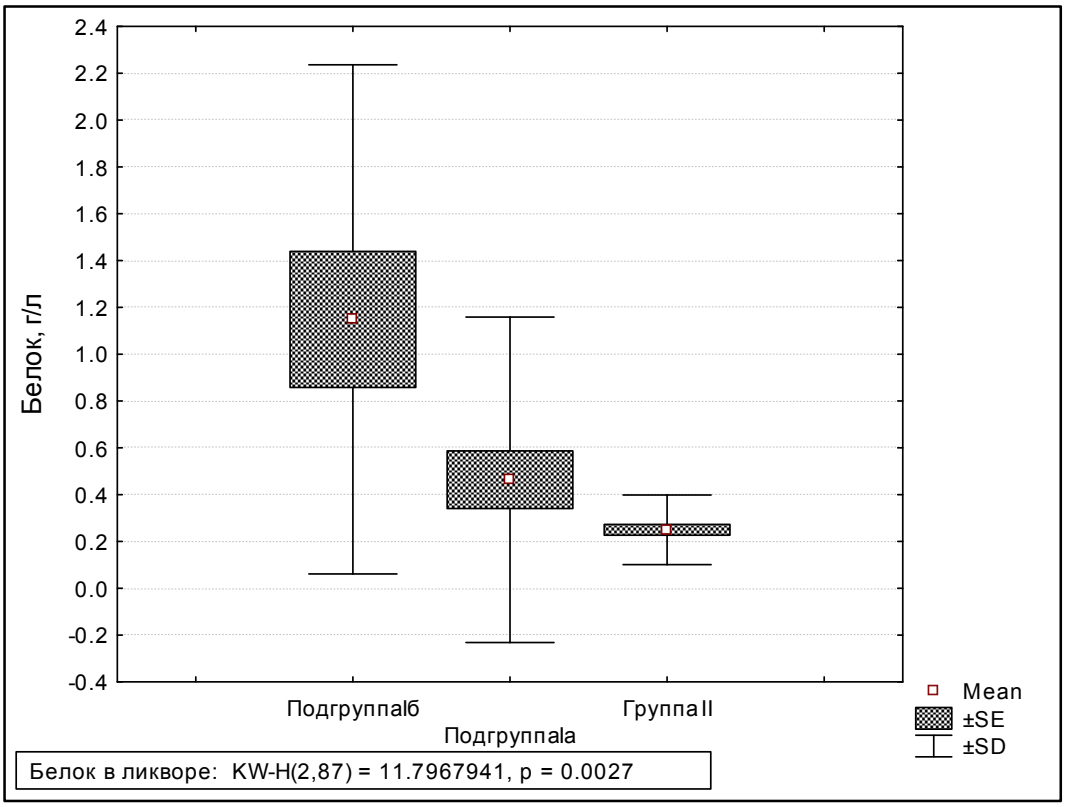

Рисунок 17 – Уровень белка в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания, асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы

При микроскопии ликвора в камере Фукса – Розенталя установлено, что 18 пациентов (39,1 %) группы I и 3 пациента (7,3 %) группы II имели в 1 мм^3 более 5 клеток лимфоцитарного ряда (p = 0,0008) (таблица 12). Доля пациентов с нормальной цитограммой ликвора в группе I была на 34,3 % ниже, по сравнению с группой II (p = 0,0008). Доля пациентов, у которых обнаружено от 6 до 10 клеточных элементов в 1 мм^3 ликвора, в группе I в 5,3 раза превышала аналогичный показатель группы II (p = 0,0084). У 6 пациентов с нейросифилисом зарегистрировано от 11 до 200 клеток лимфоцитарного ряда в 1 мм^3 ликвора, в то время как во II группе определялось максимум 11 клеток в 1 мм^3 и только у одного пациента (p = 0,11). Корреляционный анализ выявил связь сильной степени между наличием поражения нервной системы и высоким количеством клеток лимфоцитарного ряда в ликворе (G = 0,68, p = 0,000001).

Среди обследованных лиц с сифилисом без специфического поражения нервной системы более 5 клеток лимфоцитарного ряда в 1 мм^3 имели пациенты с диагнозами «Серорезистентность» (1 случай) и «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболоек» (2 случая). Установлена корреляционная связь средней степени между диагнозом при поступлении и количеством клеток лимфоцитарного ряда в ликворе пациентов с сифилисом (G = 0,38, p = 0,011).

Таблица 12 – Цитограмма ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

Количество клеток на 1 мм^3	Группа I (n = 46)		Группа II (n = 41)		p
	Абс	%	Абс	%	
1–5	28	60,9	38	92,7	0,0008
6–10	12	26,1	2	4,9	0,0084
11–15	1	2,2	1	2,4	1,0
16–20	0	0	0	0	—
21–30	1	2,2	0	0	1,0
31–40	1	2,2	0	0	1,0
41–50	1	2,2	0	0	1,0
51–100	1	2,2	0	0	1,0
10–150	0	0	0	0	—
151–200	1	2,2	0	0	1,0

У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса количество клеток лимфоцитарного ряда в 1 мм^3 ликвора колебалось от 1 до 50, у 12 пациентов (37,5 %) верифицировалось более 5 клеток в 1 мм^3 (рисунок 18). У пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса регистрировалось от 1 до 197 клеток в 1 мм^3 ликвора, у 6 пациентов (42,9 %, p = 0,73) их было более 5, в том числе у двух (14,3 %) больше 100. Однако, не было выявлено корреляционной связи между показателями цитограммы ликвора и наличием тех или иных клинических проявлений нейросифилиса (G = 19,6, p = 0,23).

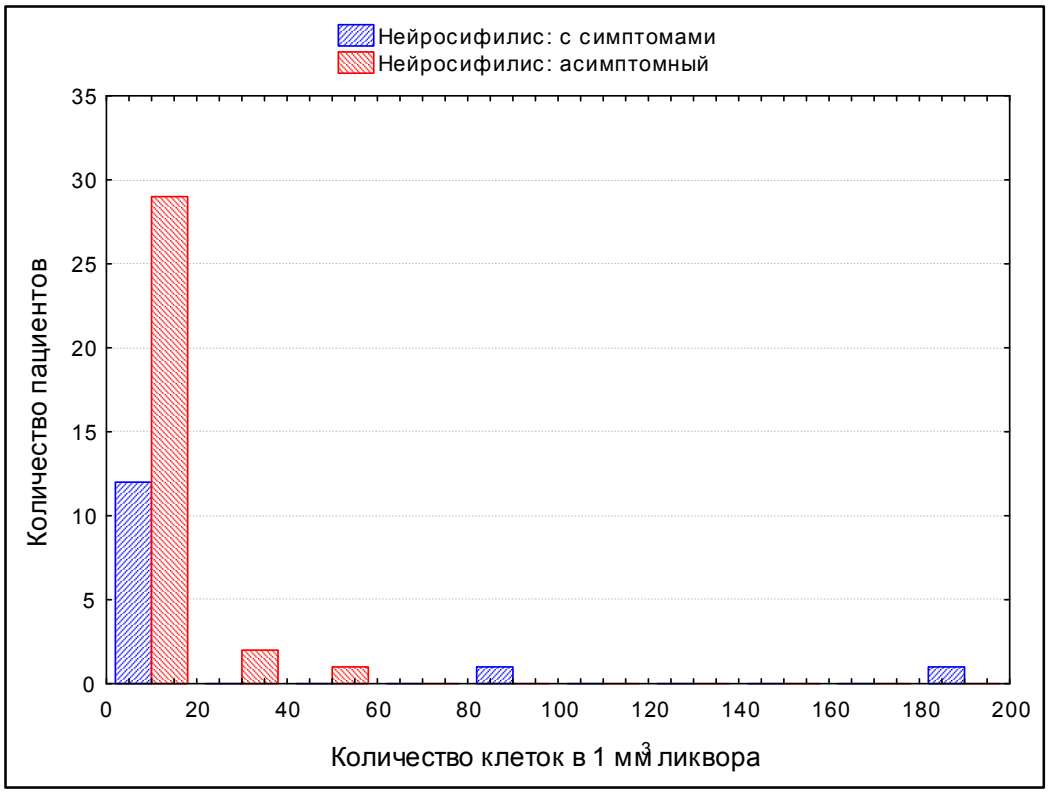

Рисунок 18 – Цитограмма ликвора у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении

Таким образом, комплексное серологическое исследование ликвора позволило выявить особенности результатов реакций при поражении нервной системы. РМП у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы была во всех случаях отрицательной, а у пациентов с нейросифилисом – в 15,2 % случаях слабоположительной, чаще при наличии клинических проявлений. Положительная РИФ с ликвором также чаще отмечалась при наличии поражения нервной системы. Среди пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания РИФ с ликвором была положительной в 100 % случаях, при асимптомном течении – в 93,8 %. ИФА выявил антитела класса IgG у всех пациентов с нейросифилисом и у половины пациентов без специфического поражения нервной системы. Антитела класса IgM были выявлены в ликворе только у пациентов с нейросифилисом. Выраженная положительная РПГА в ликворе определялась у подавляющего большинства

пациентов с нейросифилисом и у 70,7 % пациентов без специфического поражения нервной системы. Для пациентов с нейросифилисом было характерно увеличение количества клеток лимфоцитарного ряда в ликворе, а при развитии клинических проявлений поражения нервной системы – еще и уровня белка в спиномозговой жидкости.

3.4 Особенности некоторых цитокинов и уровень глиального фибриллярного кислого протеина у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы

У всех пациентов определяли уровень GFAP в ликворе. Установлено, что у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы уровень GFAP колебался от 0,001 до 1,12 нг/мл, составляя 0,429 (0,102; 0,550) нг/мл.

Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса выявил наличие статистически значимых отличий уровня GFAP между подгруппами пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы, в зависимости от диагноза при поступлении ($H = 10,8$, $p = 0,029$). Наиболее низкий уровень GFAP регистрировался у пациентов с диагнозом при поступлении «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (код по МКБ-10 A51.3) – на 93 % ниже, по сравнению с пациентами с диагнозом «Ранний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 A51.5) ($p = 0,024$), на 93,7 %, по сравнению с пациентами с диагнозами «Серорезистентность» (код по МКБ-10 Z86.1) ($p = 0,0051$), на 93,5 % по сравнению с пациентами с диагнозом «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний» (код по МКБ-10 A53.0) ($p = 0,0019$), на 93,9 %, по сравнению с пациентами с диагнозом «Поздний сифилис скрытый» (код по МКБ-10 A52.8) ($p = 0,046$) (рисунок 19). Однако корреляционный анализ не установил наличия связи между диагнозом при поступлении и уровнем GFAP в ликворе ($G = 0,19$, $p = 0,13$).

У пациентов с нейросифилисом уровень GFAP колебался от 0,720 до 10,34 нг/мл, составляя 1,7 (1,33; 2,79) нг/мл. Таким образом, у пациентов группы I

уровень GFAP в ликворе в 4 раза превышал аналогичный показатель группы II (p = 0,000001). С помощью корреляционного анализа установлена связь сильной степени между наличием поражения нервной системы при сифилисе и уровнем GFAP в ликворе (G = –0,96, p = 0,000001).

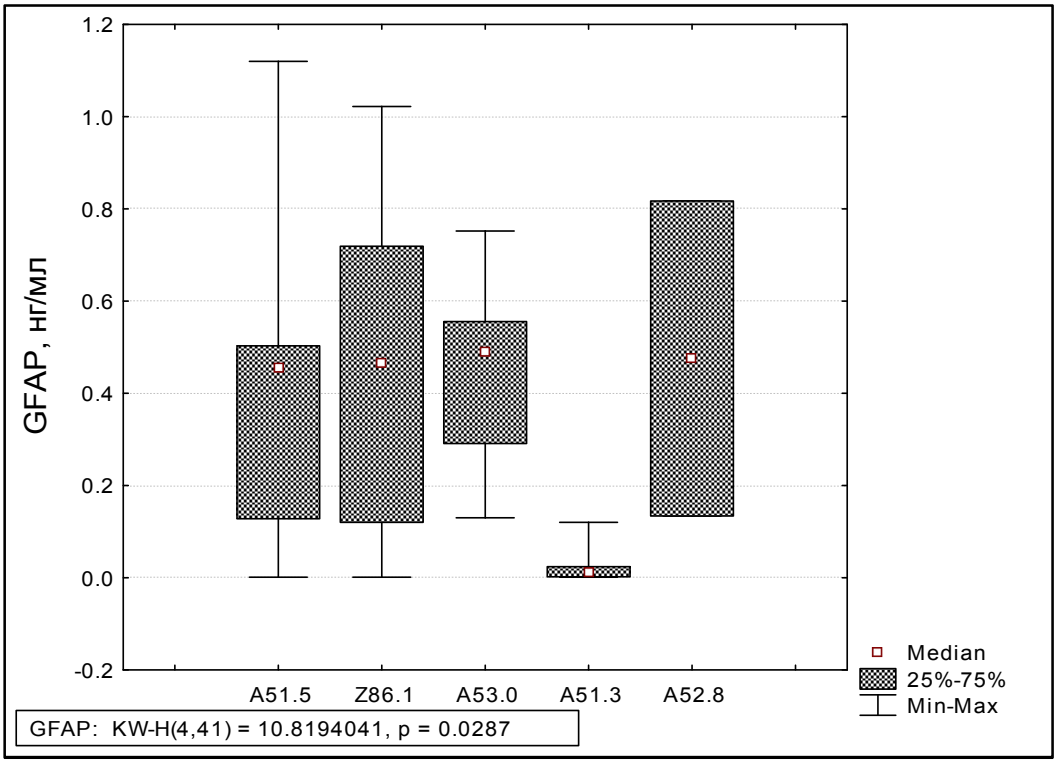

Рисунок 19 – Уровень GFAP в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении

Отмечено, что у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень GFAP в ликворе варьировал от 0,82 до 10,3 нг/мл, составляя 1,9 (1,4; 3,5) нг/мл. У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень GFAP в ликворе варьировал от 0,72 до 4,5 нг/мл, составляя 1,7 (1,3; 2,4) нг/мл. Таким образом, уровень GFAP в ликворе в подгруппе Iб был лишь на 11,8 % выше, чем в подгруппе Ia (p = 0,37), но при этом в 4,4 раза выше, по сравнению с группой II (p = 0,000001) (рисунок 20). Уровень GFAP в ликворе в подгруппе Ia был в 3,96 раза выше, чем в группе II (p = 0,000001). Таким образом, не выявлено

корреляционной связи между наличием клинических проявлений нейросифилиса и уровнем GFAP в ликворе (G = 0,17, p = 0,28). Однако, при специфическом поражении нервной системы, уровень данного показателя достоверно выше, чем в случае отсутствия «заинтересованности» со стороны нервной системы.

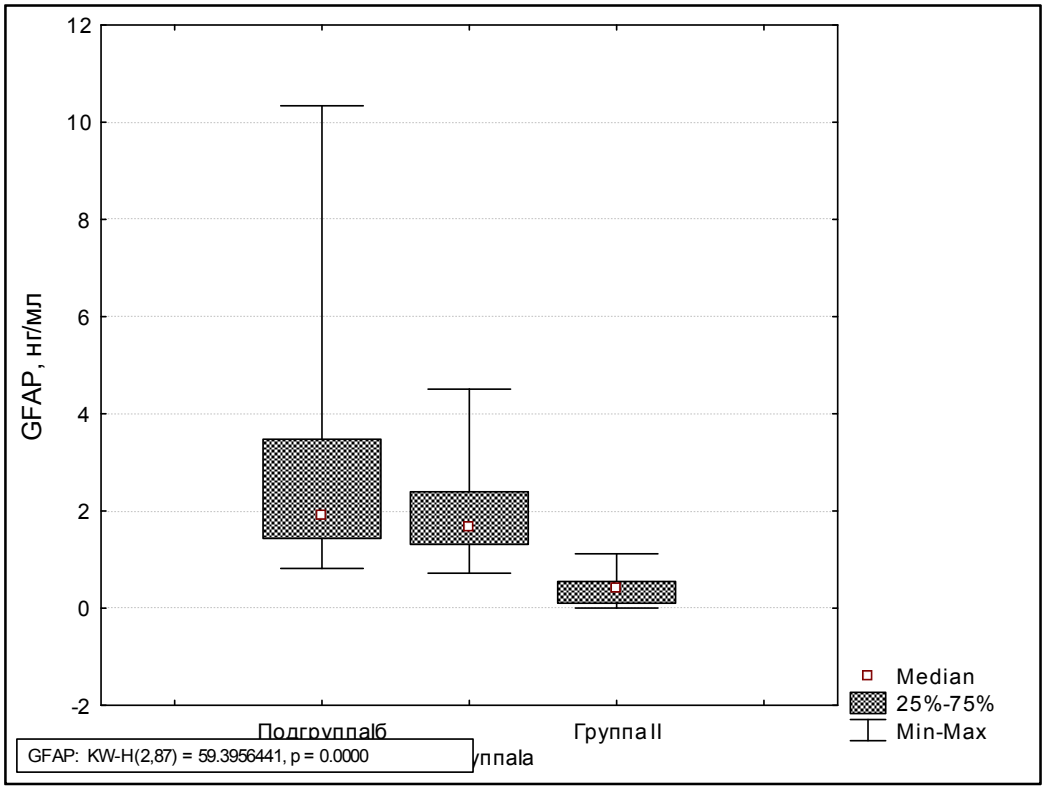

Рисунок 20 – Уровень GFAP в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы

При изучении ряда цитокинов установлено, что уровень ИЛ-23 у пациентов без специфического поражения нервной системы колебался от 18,98 до 242,3 пг/мл и составлял 155,64 (135,76; 207,28) пг/мл.

Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса выявил наличие статистически значимых отличий уровня ИЛ-23 между подгруппами пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении (H = 10,9, p = 0,027). Наиболее высокий уровень ИЛ-23 отмечался у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый неуточненный как ранний или

поздний», наиболее низкий – у пациентов с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (p = 0,039) (рисунок 21). Корреляционный анализ выявил наличие связи средней степени между уровнем ИЛ-23 и диагнозом при поступлении (G = 0,33, p = 0,011).

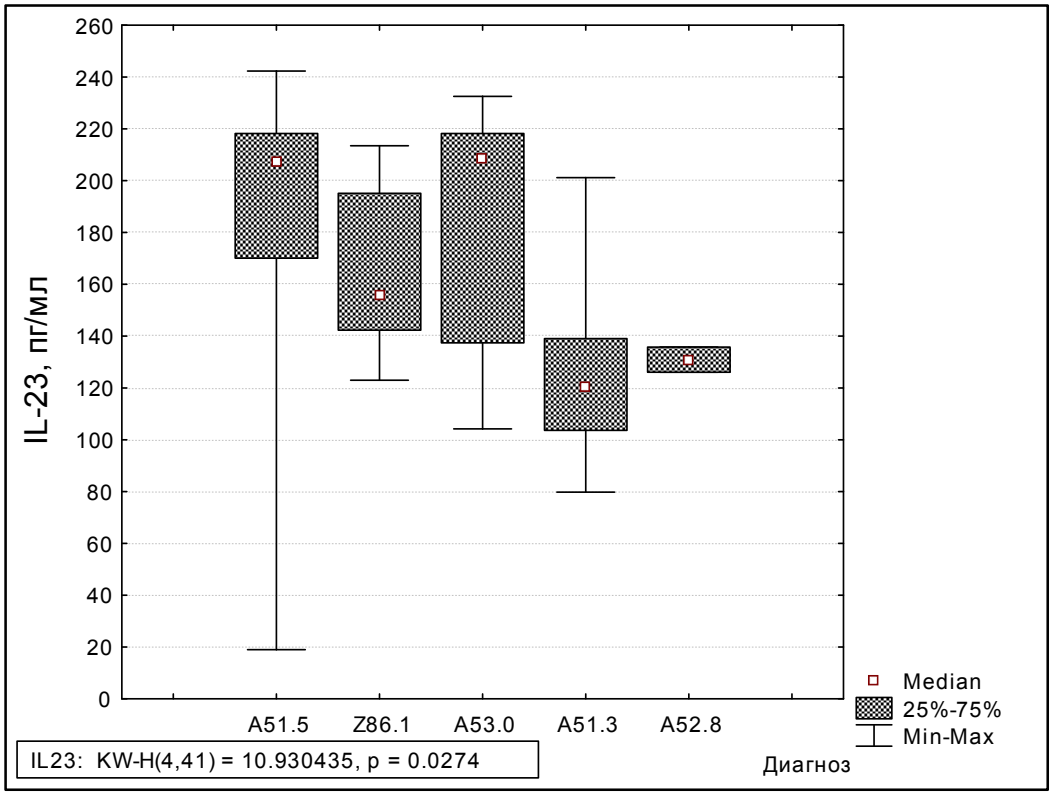

Рисунок 21 – Уровень ИЛ-23 в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении

У пациентов с нейросифилисом уровень ИЛ-23 колебался от 163,23 до 294 пг/мл и в среднем составлял 224,49 (208,3; 252,28) пг/мл. Таким образом, в группе I уровень ИЛ-23 был на 44,2 % выше, по сравнению с группой II (p = 0,000001), что согласуется с данными корреляционного анализа о наличии связи высокой степени между поражением нервной системы при сифилисе и уровнем ИЛ-23 в ликворе (G = –0,73, p = 0,000001).

У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень ИЛ-23

колебался от 186,2 до 294 пг/мл и в среднем составлял 222,9 (210,4; 252,3) пг/мл, доверительный интервал 230,7 (219,4–242,1). У пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень ИЛ-23 колебался от 163,2 до 276,2 пг/мл и в среднем составлял 227,1 (192,1; 255,6) пг/мл, доверительный интервал 222,6 (202,8–242,4). Таким образом, уровень ИЛ-23 в подгруппе Iб на 1,9 % выше аналогичного показателя в подгруппе Iа ($p = 0,37$) и на 45,9 % – в группе II ($p = 0,00016$), а в подгруппе Iа на 43,2 % выше по сравнению с группой II ($p = 0,000001$) (рисунок 22). Корреляционной связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем ИЛ-23 не выявлено ($G = 0,068$, $p = 0,66$).

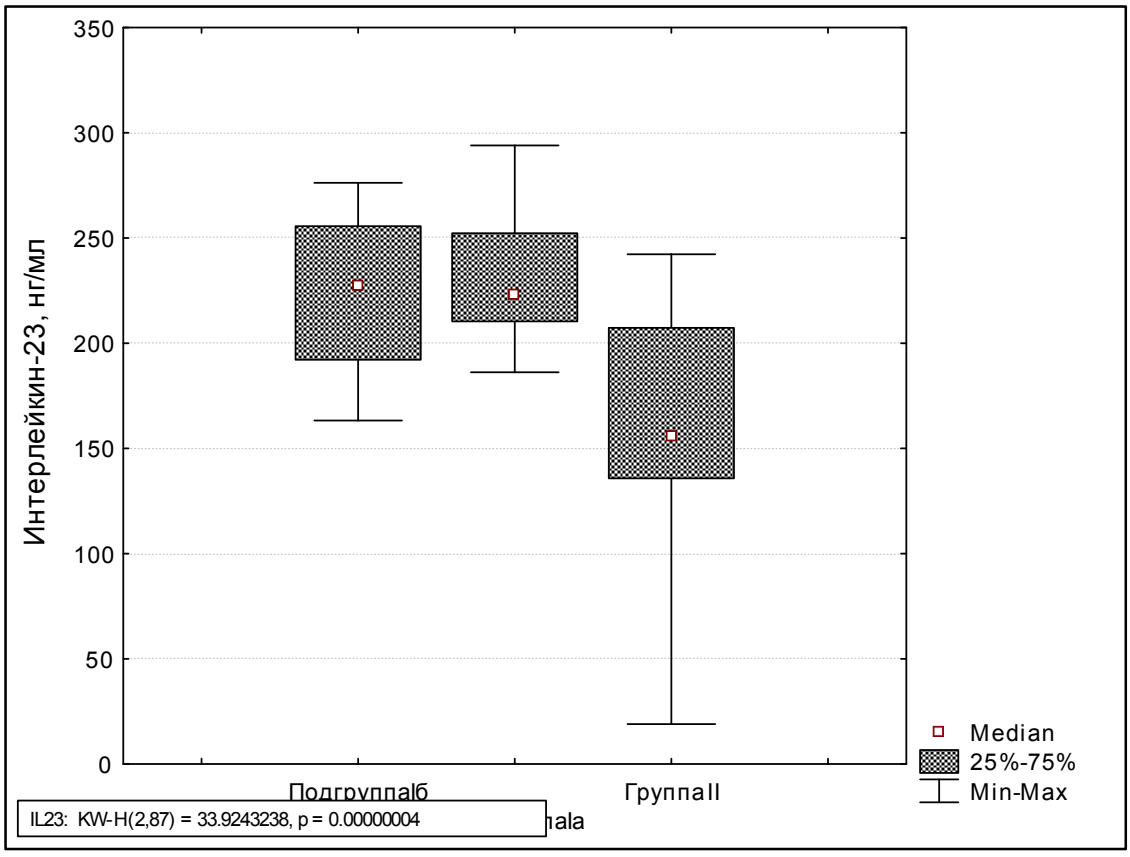

Рисунок 22 – Уровень ИЛ-23 в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы

Уровень ИЛ-12p40 у пациентов без специфического поражения нервной системы колебался от 20,3 до 37,1 пг/мл и в среднем составлял

30,7 (24,8; 32,8) пг/мл. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и корреляционный анализ не выявили статистически значимых различий между группами и связи диагноза с уровнем ИЛ-12р40 (G = 0,12, p = 0,34). Наибольший уровень ИЛ-12р40 отмечался у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний», наименьший – «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (рисунок 23).

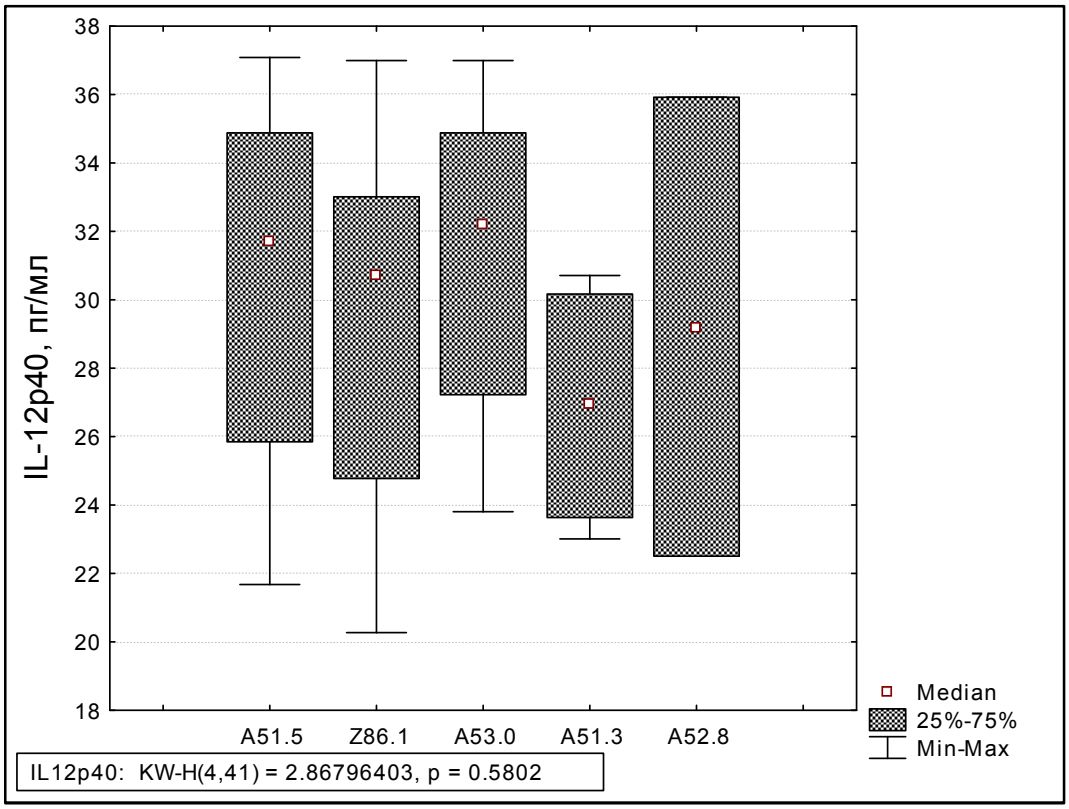

Рисунок 23 – Уровень ИЛ-12р40 в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении

У пациентов с нейросифилисом уровень ИЛ-12р40 колебался от 28,7 до 61,7 пг/мл и в среднем составлял 37,5 (33,8; 43,6) пг/мл. Таким образом, в группе I уровень ИЛ-12р40 был на 22,1 % выше, по сравнению с группой II (p = 0,000001), что согласуется с данными корреляционного анализа о наличии

связи высокой степени между поражением нервной системы при сифилисе и уровнем ИЛ-12р40 в ликворе (G = –0,77, p = 0,000001).

У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень ИЛ-12р40 колебался от 28,7 до 61,7 пг/мл и в среднем составлял 38,6 (33,8; 44,2) пг/мл. У пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень ИЛ-12р40 колебался от 30,7 до 53,0 пг/мл и в среднем составлял 37,0 (34,9; 39,2) пг/мл. Таким образом, уровень ИЛ-12р40 в подгруппе Iа был на 4,3 % выше аналогичного показателя в подгруппе Iб (p = 0,60) и на 25,7 % – в группе II (p = 0,000001), а в подгруппе Iб на 20,5 % выше, по сравнению с группой II (p = 0,000037) (рисунок 24). Корреляционной связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем ИЛ-12р40 не выявлено (G = 0,10, p = 0,52).

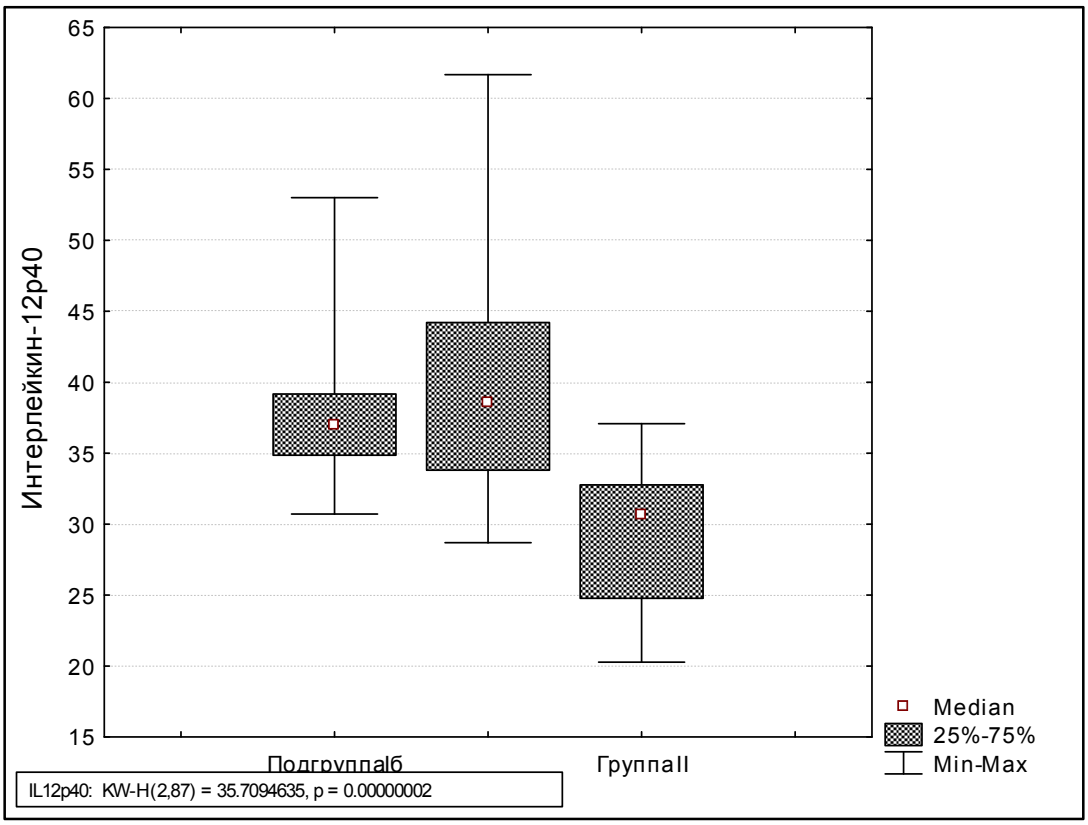

Рисунок 24 – Уровень ИЛ-12р40 в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что уровни ИЛ-23 и ИЛ-12p40, а также GFAP статистически значимо выше у пациентов с нейросифилисом, по сравнению с пациентами с сифилисом без специфического поражения нервной системы, вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания и могут использоваться в качестве предикторов поражения нервной системы при сифилисе.

Наиболее низкий уровень GFAP, ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе определялся у пациентов с диагнозом при поступлении «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек», а высокий уровень всех трех показателей у пациентов с диагнозом при поступлении «Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний».

3.5 Диагностические критерии и предикторы поражения нервной системы при сифилисе

Для определения диагностических критериев и предикторов поражения нервной системы при сифилисе был проведен комплексный анализ полученных результатов. На первом этапе сравнили чувствительность использованных методов диагностики на основе получения положительных и отрицательных результатов. Установлено, что наибольшей чувствительностью обладают РПГА и ИФА с определением антител класса IgG в крови (таблица 13). Среди методов серологической диагностики в ликворе наибольшую чувствительность продемонстрировали РПГА, РИФ и ИФА с определением антител класса IgG. РМП, имеющая довольно высокую чувствительность при исследовании крови, показала достоверно низкую чувствительность при исследовании ликвора.

Таблица 13 – Чувствительность методов диагностики сифилиса (%)

Метод диагностики		Группа I			Группа II
		группа Iа	группа Iб	всего	
В крови	РМП	97	100	97,8	87,8
	РИФ	87	100	91,3	75,6
	ИФА IgG	100	100	100	100
	ИФА IgM	9,4	28,6	15,2	19,5
	РПГА	100	100	100	100
В ликворе	РМП	6	36	15,2	0
	РИФ	93,7	100	95,7	70,7
	ИФА IgG	100	100	100	53,7
	ИФА IgM	25	42,9	30,4	4,9
	РПГА	96,9	100	97,8	70,7

Корреляционный анализ позволил выявить наличие взаимосвязи между методами лабораторной диагностики и наличием поражения нервной системы при сифилисе. Исходя из данных таблицы, наиболее сильную корреляционную связь с наличием поражения нервной системы демонстрируют серологические методы диагностики ликвора, прежде всего – РПГА (таблица 14). При наличии клинических проявлений поражения нервной системы, кроме того, выявляется корреляционная связь средней степени с результатами РИФ и РПГА крови, а также уровнем белка в ликворе.

Корреляционный анализ также позволил выявить наличие корреляционной связи средней степени между результатами исследования крови и ликвора. Так, результаты РМП крови коррелируют с результатами РМП ликвора ($G = 0,68$, $p = 0,015$), результаты РИФ крови – с результатами РИФ ликвора ($G = 0,72$, $p = 0,000012$), результаты РПГА крови – с результатами РПГА ликвора ($G = 0,54$, $p = 0,0017$).

Таблица 14 – Данные корреляционного анализа между результатами диагностических тестов (положительная или отрицательная реакция) и наличием поражения нервной системы с клиническими проявлениями и асимптомным течением (указаны значения коэффициента G при $p < 0,05$)

Метод диагностики		Корреляционная связь с наличием поражения нервной системы	Корреляционная связь с клиническими проявлениями нейросифилиса
В крови	РМП	0,72	0
	РИФ	0,54	1,0
	ИФА IgG	0	0
	ИФА IgM	0	0,59
	РПГА	0	0,40
В ликворе	РМП	1,0	0,79
	РИФ	0,80	0
	ИФА IgG	0,45	0,38
	ИФА IgM	1,0	0
	РПГА	1,0	0
	Белок	0,39	0,51
	Цитоз	0,68	0

В целом, ликворологическое исследование является весьма информативным для диагностики нейросифилиса. Помимо определения уровня белка и цитограммы ликвора, которые демонстрируют корреляционные связи средней степени с наличием поражения нервной системы, впервые было проведено исследование уровня GFAP и некоторых цитокинов в ликворе. Отмечено, что у пациентов с нейросифилисом, вне зависимости от наличия клинических симптомов, уровни GFAP, ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе значительно превышали аналогичные показатели у пациентов без специфического поражения нервной системы. Это подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи высокой степени между уровнями данных показателей и поражением нервной системы ($G = –0,96$, $p = 0,000001$, $G = –0,73$, $p = 0,000001$, $G = –0,77$, $p = 0,000001$ соответственно), а также между собой (рисунок 25).

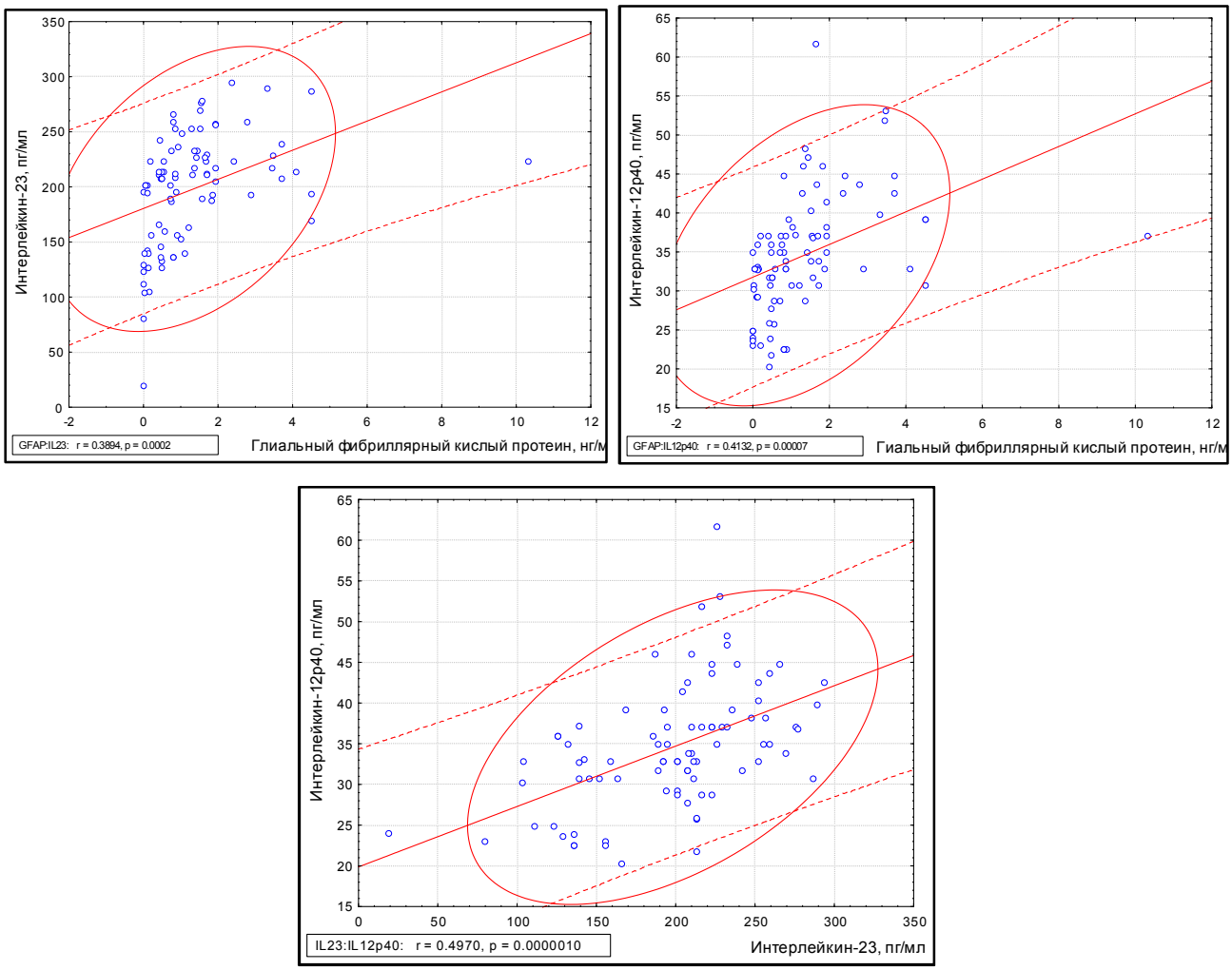

Рисунок 25 – Корреляционная связь между уровнями GFAP, ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе пациентов с сифилисом

Для оценки возможности использования показателей ликвора в качестве предикторов развития поражения нервной системы у пациентов с сифилисом использовался ROC-анализ и регрессионный анализ. ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) подтвердил возможность прогнозирования поражения нервной системы при сифилисе на основании уровней белка, цитоза, GFAP и ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе пациентов (таблица 15, рисунок 26).

Таблица 15 – Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития поражения нервной системы при сифилисе

Показатель	AUC (95 % ДИ)	p-level	Порог отсечения	Чувствительность (ДИ) %	Специфичность (ДИ) %
Белок, г/л	0,641 (0,525–0,758)	0,024	0,315	45 (26–65)	67 (47–87)
Цитоз, клеток в 1мм^3	0,800 (0,705–0,896)	0,0001	3,5	32 (17–48)	87 (74–99)
Глиальный фибриллярный кислый протеин, нг/мл	0,979 (0,958–1,001)	0,0001	0,839	73 (66–81)	77 (69–84)
Интерлейкин-23 нг/мл	0,862 (0,788–0,937)	0,0001	207,8	65 (56–76)	66 (58–75)
Интерлейкин-12p40	0,872 (0,801–0,942)	0,0001	35,6	63 (52–73)	65 (56–74)

На основании данных таблицы можно утверждать, что при уровне белка в ликворе более 0,315 г/л, GFAP более 0,839 нг/мл, ИЛ-23 – более 207,8 пг/мл, ИЛ-12p40 более 35,6 пг/мл и цитозе более 3,5 клеточных элементов в 1 мм^3 существует высокая вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

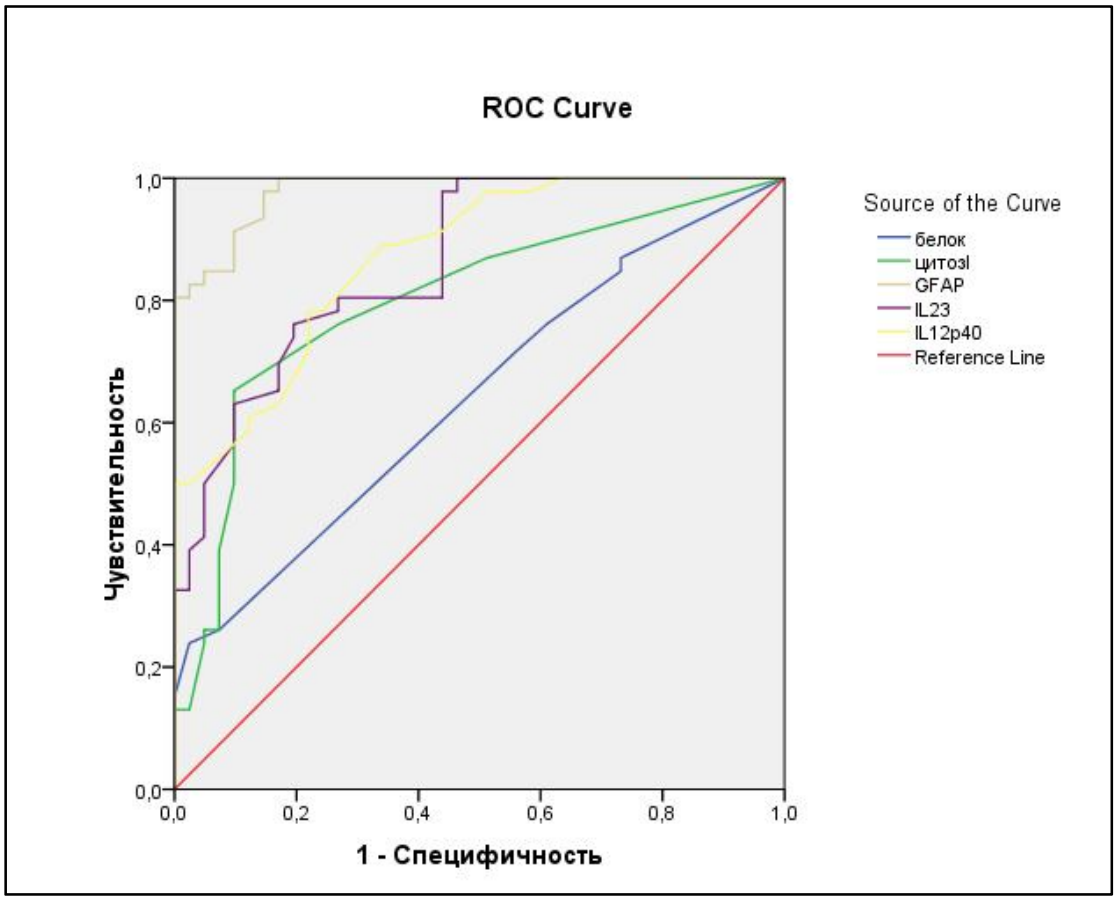

Рисунок 26 – ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей ликвора у пациентов с сифилисом

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): развитие поражения нервной системы и отсутствие поражения нервной системы при сифилисе, для составления прогноза была использована бинарная логистическая регрессия.

На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков с пошаговым включением в анализ была построена прогностическая модель вероятности развития поражения нервной системы (таблица 16).

Таблица 16 – Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателя ИЛ-23 в ликворе пациентов с сифилисом

Признак	Показатели анализа			
	B (Коэффициент регрессии)	S.E. (Стандартная ошибка)	df	Sig. (Значимость)
Интерлейкин-23	-0,045	0,01	1	0,000
Constant	8,817	2,048	1	0,000
Chi-sq = 44,4 df = 1 p < 0,0001				
Корректность предсказания: 72,4 %				

Вероятность (p) поражения нервной системы при сифилисе на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1 / (1 + e^{8,817 - \text{ИЛ-23} \times 0,045}),$$

где e – основание натурального логарифма, математическая константа, равная примерно 2,718. Так, например, при уровне интерлейкина-23 в ликворе 290 пг/мл вероятность развития поражения нервной системы при сифилисе составляет 0,126 или 12,6 %, а при уровне 120 пг/мл – 0,0318 или 3,18 %.

Добавив в модель показатель уровня глиального фибриллярного кислого протеина в ликворе, были получены следующие результаты (таблица 17).

Таблица 17 – Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателей уровня ИЛ-23 и GFAP в ликворе пациентов с сифилисом

Признак	Показатели анализа			
	B (Коэффициент регрессии)	S.E. (Стандартная ошибка)	df	Sig. (Значимость)
Глиальный фибриллярный кислый протеин	–1,08	0,392	1	0,006
Интерлейкин-23	–0,058	0,024	1	0,016
Constant	20,8	7,27	1	0,004
Chi-sq = 102,8 df = 2 p < 0,0001				
Корректность предсказания: 96,6 %				

Добавление в модель еще одного параметра «Уровень GFAP в ликворе» значительно увеличивает значимость модели. Вероятность (p) развития поражения нервной системы на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1 / (1 + e^{20,8 - 1,08GFAP - 0,058ИЛ\text{-}23}).$$

Так, например, при уровне ИЛ-23 в ликворе 290 пг/мл и уровне GFAP 2 нг/мл вероятность развития поражения нервной системы при сифилисе составляет 0,139 или 13,9 %, а при уровнях 120 пг/мл и 1 нг/мл, соответственно – 0,045 или 4,5 %. Таким образом, модель, представленная в таблице 16, может с вероятностью до 96,6 % предсказать вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) показал, что из всех показателей ликвора наиболее значимым предиктором развития клинических проявлений при нейросифилисе является уровень белка (таблица 18, рисунок 27).

Таблица 18 – Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития клинических проявлений при нейросифилисе

Показатель	AUC (95 % ДИ)	p-level	Порог отсечения	Чувствительность (ДИ) %	Специфичность (ДИ) %
Белок, г/л	0,717 (0,547–0,886)	0,021	0,315	58 (39-78)	60 (40–81)
Цитоз, клеток в 1мм^3	0,589 (0,410–0,768)	0,34	4,5	40 (23-57)	68 (51–85)
Глиальный фибриллярный кислый протеин, нг/мл	0,584 (0,399–0,768)	0,37	1,71	58 (48-67)	50 (40–60)
Интерлейкин-23 нг/мл	0,467 (0,278–0,655)	0,72	224,5	45 (35-55)	50 (39–61)
Интерлейкин-12p40	0,451 (0,275–0,627)	0,599	37,5	40 (26-54)	55 (42–68)

На основании данных таблицы можно утверждать, что при уровне белка в ликворе более 0,315 г/л, GFAP более 1,71 нг/мл, ИЛ-23 – более 224,5 пг/мл, ИЛ-12p40 более 37,5 пг/мл и цитозе более 4,5 клеточных элементов в 1 мм^3 существует высокая вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

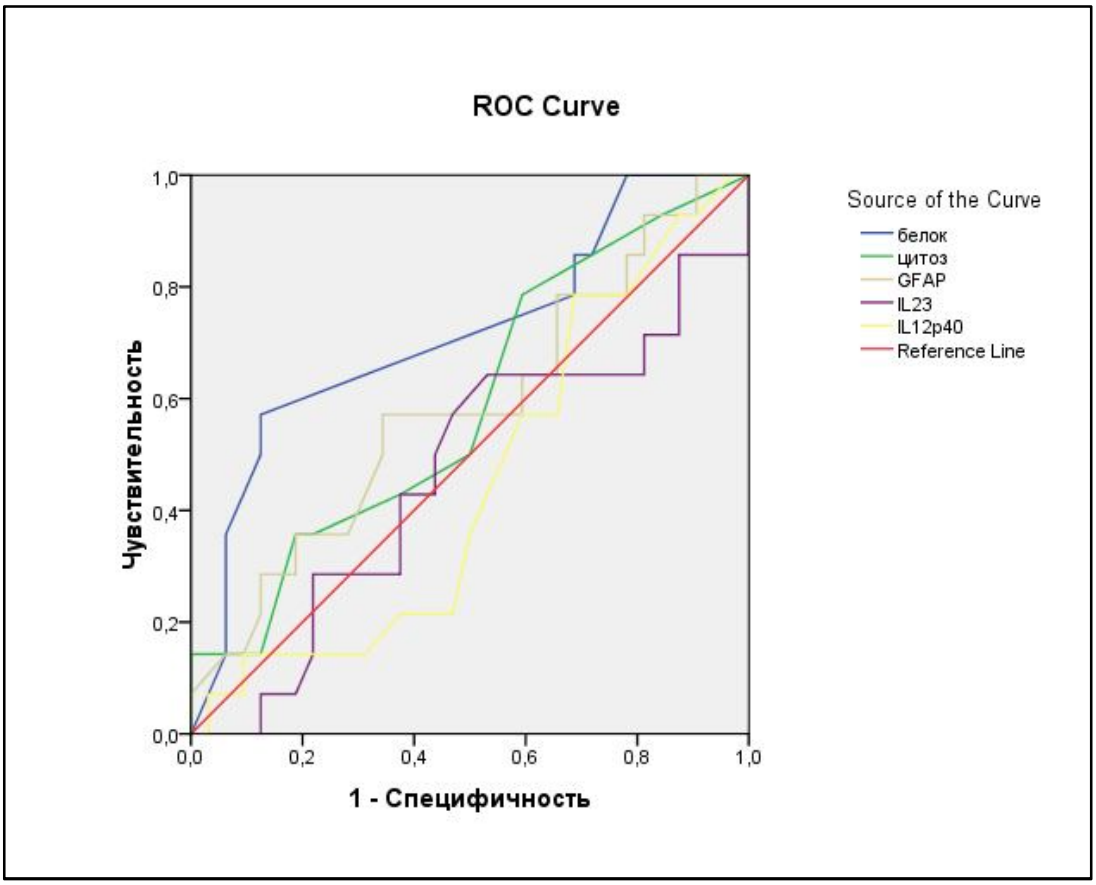

Рисунок 27 – ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей ликвора у пациентов с нейросифилисом

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): развитие клинических проявлений поражения нервной системы и асимптомное течение при нейросифилисе, для составления прогноза была использована бинарная логистическая регрессия.

На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков была построена прогностическая модель вероятности развития клинических проявлений при нейросифилисе (таблица 19).

Таблица 19 – Модель прогноза вероятности развития клинических проявлений поражения нервной системы на основе показателя уровня белка в ликворе пациентов с нейросифилисом

Признак	Показатели анализа			
	B (Коэффициент регрессии)	S.E. (Стандартная ошибка)	df	Sig. (Значимость)
Белок	–0,853	0,387	1	0,027
Constant	1,45	0,44	1	0,001
Chi-sq = 5,6 df = 1 p = 0,018				
Корректность предсказания: 73,9 %				

Вероятность (p) развития клинических проявлений поражения нервной системы при нейросифилисе на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1 / (1 + e^{1,45 - 0,853 \times \text{белок}}),$$

Так, например, при уровне белка в ликворе пациентов с нейросифилисом 0,7 г/л риск развития клинических проявлений составлял 0,299 или 29,9 %, а при его повышении до 2 г/л риск увеличивается до 0,564 или 56,4 %. В целом, данная модель позволяет спрогнозировать риск развития клинических проявлений поражения нервной системы при нейросифилисе в 73,9 % случаев.

Таким образом, на основании данных корреляционного, регрессионного и ROC-анализа данных ликворологиченского обследования нами предложены модели прогноза развития нейросифилиса и его клинических проявлений у пациентов с сифилисом на основании уровня белка, глиального фибриллярного кислого протеина, ИЛ-23 и ИЛ-12p40, которые могут быть использованы в практической деятельности врача-дерматовенеролога.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инфекции, передаваемые половым путем, по-прежнему имеют высокий эпидемиологический риск распространения, преимущественно среди лиц молодого возраста [3, 50, 54]. Несмотря на снижение заболеваемости сифилисом, в последние годы в России идет увеличение удельного веса скрытых и поздних форм болезни, в том числе сопровождающихся поражением нервной системы [48, 50, 70]. Особенную настороженность вызывает рост числа таких проблемных для диагностики сифилиса состояний как нейросифилис, серорезистентность после антибактериальной терапии, скрытые формы сифилиса, сифилис у беременных и, как следствие, врожденный сифилис [28, 50].

Вместе с тем, в настоящее время клиницистам не всегда удается распознать именно специфический характер поражения нервной системы, вследствие схожей клинической картины с другими заболеваниями. При острых сифилитических цереброспинальных менингитах нужно исключить другие бактериальные менингиты – цереброспинальный, эпидемический, туберкулезный. Цереброспинальный сифилис, прежде всего, приходится дифференцировать с рассеянным склерозом. Так же нейросифилис клинически может иметь сходство с другими диссеминированными поражениями нервной системы – особенно с острым и подострым первичным рассеянным энцефаломиелитом [18, 35, 48].

В учреждениях дерматовенерологического профиля возможности исследования нервной системы сводятся, в основном, к использованию клинико-анамнестического и лабораторного методов, которые являются базовыми и не всегда позволяют поставить окончательный диагноз.

Во многом вышеперечисленные трудности связаны с использующимися в отношении сифилиса диагностическими методами [18]. Вследствие биологических особенностей T. pallidum и патогенеза заболевания, надежная детекция возбудителя возможна лишь на начальных периодах заболевания. В последующем единственно возможной становится только серологическая диагностика, учитывающая косвенные признаки присутствия возбудителя –

специфические и антикардиолипиновые иммуноглобулины, качественные и количественные обнаружения которых остаются по сегодняшний день достаточно сложными и противоречивыми при интерпретации [18].

Имеются сведения о возможности использования ПЦР для обнаружения генетического материала возбудителя сифилиса. Однако первые обнадеживающие результаты со временем оказались не столь бесспорными и требуют проведения дальнейших исследований [55].

Механизмы повреждения нервной системы могут быть обусловлены как специфическим действием факторов патогенности бледной трепонемы, так и являться следствием системного инфекционного процесса [23, 63]. Как указывалось выше, нейросифилис имеет схожую клиническую картину с рядом заболеваний, например таких, как рассеянный склероз. Это и обусловило исследование иммуновоспалительных реакций у больных нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы.

Известно, что ИЛ-23 продуцируется дендридными клетками и имеет важное значение в патогенезе развития поражения нервной системы. Дендридные клетки пациентов с поражением нервной системы продуцируют большее количество ИЛ-23, чем дендридные клетки здоровых людей [45]. На данном этапе изменения концентрации ИЛ-23 в ликворе при различных заболеваниях мало изучены.

В ходе исследований выявлена тенденция к увеличению концентрации ИЛ-23 у больных нейросифилисом, по сравнению с группой сравнения ($p = 0{,}000001$). При этом наиболее высокий уровень концентрации ИЛ-23 отмечен при асимптомном нейросифилисе. Таким образом, более высокий уровень концентрации ИЛ-23 в ликворе у больных с нейросифилисом, по сравнению с больными сифилисом без специфического поражения нервной ткани, свидетельствует о системной иммуновоспалительной реакции у больных нейросифилисом, которая могла быть инициирована внедрением возбудителя сифилиса. При этом степень выраженности этой реакции незначительно выше при асимптомном нейросифилисе, по сравнению с группой больных нейросифилисом с симптомами, как наиболее ярком и с клинической и с иммунологической точки

зрения периоде нейросифилиса. Корреляционной связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем ИЛ-23 не выявлено (G = 0,068, p = 0,66). Эта же динамика прослеживается и в результатах нашего исследования.

Как уже было отмечено выше, ИЛ-12p40 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противовоспалительной защиты [21, 22]. Кроме того, есть сведения о том, что данный цитокин может мобилизовать натуральные киллеры лимфоидных органов при развитии аутоиммунного процесса, что также вызывает большой интерес исследователей. В частности, при исследовании полиморфизма гена ИЛ-12p40 и исхода вирусного гепатита С, заболевания, связанного с Th1-типом иммунного ответа, отмечена хронизация воспалительного ответа у пациентов, являющихся носителем генотипа А/А, что, по мнению авторов, ассоциировано с более низкой продукцией ИЛ-12p40. Полиморфизм гена ИЛ-12p40 также изучался при рассеянном склерозе, однако количество исследований, посвященных этому, незначительно, а результаты их противоречивы. При исследовании концентрации данного цитокина в крови пациентов с ИМ, ИЛ-12p40 оказался наиболее чувствительным маркером тяжести коронарного и некоронарного атеросклероза [21, 22].

Исходя из этого, концентрация данного цитокина при нейросифилисе должна была быть заметно выше аналогичного показателя в группе сравнения, что и подтверждается данными проведенного исследования.

При оценке уровня ИЛ-12p40 данный показатель был на 22,1 % выше в группе больных нейросифилисом, по сравнению с группой без специфического поражения нервной системы (p = 0,000001), что согласуется с данными корреляционного анализа о наличии связи высокой степени между поражением нервной системы при сифилисе и уровнем ИЛ-12p40 в ликворе (G = –0,77, p = 0,000001). При этом уровень ИЛ-12p40 в подгруппе Iа был на 4,3 % выше аналогичного показателя в подгруппе Iб (p = 0,60), что свидетельствует о незначительных отличиях уровня данного показателя у пациентов с различными формами нейросифилиса. Это подтверждается и отсутствием корреляционной

связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем ИЛ-12p40 (G = 0,10, p = 0,52). Известно, что степень повышения уровня ИЛ-12p40 в ликворе пациентов коррелирует с активностью воспаления в мозге и степенью демиелинизации [21].

Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса выявил наличие статистически значимых отличий уровня ИЛ-23 между подгруппами пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении (H = 10,9, p = 0,027). Наиболее высокий уровень ИЛ-23 отмечался у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний». Корреляционный анализ выявил наличие связи средней степени между уровнем ИЛ-23 и диагнозом при поступлении (G = 0,33, p = 0,011). Дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и корреляционный анализ не выявили статистически значимых различий между группами и связи диагноза с уровнем ИЛ-12p40 (G = 0,12, p = 0,34). Несмотря на это, наибольший уровень ИЛ-12p40 отмечался у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний».

GFAP – высокоспецифичный белок головного мозга, который не обнаружен за пределами нервной системы. Благодаря этому, GFAP может быть полезным маркером ранней диагностики [45]. В настоящее время поли- и моноклональные антитела к GFAP используются как рутинный анализ в клиниках всего мира для подтверждения астроцитарного происхождения опухолей нервной системы. Иммуногистохимическое определение GFAP – главный тест при исследовании степени дифференцировки и характера ее нарушений при глиальных опухолях головного мозга. Широкое использование глиального кислого протеина в неврологии и психиатрии обусловлено уникальной способностью этого белка к повышению сывороточного уровня при любой патологии, сопровождающейся нарушением целостности ГЭБ. Поэтому иммунохимический анализ GFAP используют в качестве мониторинга целостности ГЭБ при различных клинических состояниях. Отмечено существенное повышение уровня GFAP при острых воспалительных заболеваниях головного мозга, судорожном синдроме,

болезни Альцгеймера и Паркинсона [45, 68].

Докторами Дальневосточного государственного медицинского университета обнаружено, что концентрация GFAP в ЦСЖ больных бактериальным гнойным менингитом, находившихся в остром периоде заболевания, достоверно увеличивалась и составила ($0,8 \pm 0,07$, $p < 0,001$) [45].

Существует ряд статей, посвященных содержанию GFAP в спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Исследователи наблюдали повышение уровня GFAP в СМЖ в первые 24–48 часов после перинатальной асфиксии. Авторы заключили, что повышение GFAP выше «критического» уровня 659 нг/мл указывает на неблагоприятный прогноз [45].

В ходе исследования выявлено увеличение концентрации GFAP у пациентов с нейросифилисом по сравнению с группой без специфического поражения нервной ткани ($p = 0,000001$). С помощью корреляционного анализа установлена связь сильной степени между наличием поражения нервной системы при сифилисе и уровнем GFAP в ликворе ($G = –0,96$, $p = 0,000001$). Отмечено, что у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень GFAP в ликворе лишь на 11,8 % выше, чем у пациентов с асимптомным течением нейросифилиса. Однако, корреляционной связи между наличием клинических проявлений нейросифилиса и уровнем GFAP в ликворе не выявлено ($G = 0,17$, $p = 0,28$). Таким образом, можно сказать, что данный показатель «работает» в зависимости от наличия поражения нервной системы, а не от наличия клинической картины, безусловно, это может быть полезно в диагностике асимпромного нейросифилиса.

Дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса выявил наличие статистически значимых отличий уровня GFAP у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы, в зависимости от диагноза при поступлении ($H = 10,8$, $p = 0,029$). Наиболее высокий уровень GFAP также отмечался у пациентов с диагнозом «Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний» ($p = 0,0019$). Учитывая аналогичный характер изменений ИЛ-23,

ИЛ-12p40, можно отнести данных пациентов в группу риска развития нейросифилиса.

Всем пациентам было проведено комплексное серологическое исследование крови. У пациентов с нейросифилисом РМП чаще давала положительный результат, что подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи сильной степени между результатами РМП и поражением нервной системы при сифилисе ($G = 0,72$, $p = 0,0068$). При этом среди положительных результатов в группе II преобладал слабоположительный результат (1+), а в группе I преобладали пациенты с положительным (3+) и резко положительным результатом (4+).

РИФ трактовалась как положительная у пациентов с нейросифилисом на 20,8 % чаще ($p = 0,047$) по сравнению с группой без специфического поражения нервной системы, что подтверждают и данные корреляционного анализа ($G = 0,54$, $p = 0,0035$). Статистически значимых различий по степени выраженности положительной реакции у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы установлено не было. Однако, была установлена корреляционная связь между наличием клинических проявлений при нейросифилисе и результатами РИФ ($G = 0,60$, $p = 0,011$).

Иммуноферментный анализ выявил антитела класса IgG в крови у всех обследованных пациентов. Зависимости титра антител класса IgG от поражения нервной системы и наличия клинических проявлений заболевания не обнаружено ($G = 0,17$, $p = 0,33$).

Антитела класса IgM были выявлены у 7 пациентов (15,2 %) группы I и 8 пациентов (19,5 %) группы II. Была обнаружена корреляционная взаимосвязь титра антител класса IgM и поражения нервной системы при сифилисе ($G = 0,42$, $p = 0,41$), однако зависимости уровня антител от наличия клинических проявлений нейросифилиса нет ($G = 0,27$, $p = 0,26$).

При изучении результатов РПГА установлено, что положительная реакция в диапазоне (2+)–(4+) выявлена у 100 % обследуемых. В целом, у пациентов с

нейросифилисом РПГА была более выражена, что подтверждается данными корреляционного анализа (G = 0,39, p = 0,0025). Среди пациентов с сифилисом без поражения нервной системы зависимости выраженности РПГА от диагноза при поступлении выявлено не было (G = 0,24, p = 0,13).

Таким образом, комплексное серологическое исследование крови пациентов с сифилисом позволило выявить особенности результатов реакций при поражении нервной системы. Установлено, что у пациентов с нейросифилисом РМП чаще давала положительный результат, кроме того была выше доля пациентов с положительным (3+) и резко положительным (4+) результатом. При наличии клинических симптомов поражения нервной системы РМП была положительной в 100 % случаев. РИФ чаще оказывалась положительной при нейросифилисе. РПГА была положительной у всех пациентов с сифилисом, однако степень ее выраженности зависела от поражения нервной системы и наличия общих клинических проявлений заболевания. Выявленные особенности результатов данных серологических реакций крови не могут служить однозначными критериями к постановке диагноза нейросифилис. Вместе с тем, описанные выше особенности могут актуализировать внимание докторов на ряде больных.

Всем пациентам, кроме исследования крови, было проведено ликворологическое обследование согласно Федеральным клиническим рекомендациям по дерматовенерологии от 2017 года.

Реакция микропреципитации у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы была во всех случаях отрицательной, а у пациентов с нейросифилисом – в 15,2 % случаях слабо положительной (p = 0,0038). Это подтверждают и данные корреляционного анализа о наличии взаимосвязи между поражением нервной системы и результатом РМП (G = 1,0, p = 0,0000001). Реакция микропреципитации в ликворе больных нейросифилисом с симптомами была положительной в 6 раз чаще, по сравнению с подгруппой больных асимптомным нейросифилисом (p = 0,02), что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи между клиническими проявлениями нейросифилиса и результатами РМП в ликворе (G = 0,79, p = 0,00022).

Полученные данные могут свидетельствать о недостаточной чувствительности данного метода.

Реакция иммунофлюоресценции оказалась положительной в 95,7 % случаях в группе больных нейросифиисом и в 70,7 % – в группе больных сифилисом без специфического поражения нервной системы. При этом у пациентов с нейросифилисом выраженность положительной реакции была выше, чем у пациентов без специфического поражения нервной системы. Резко положительная РИФ с ликвором отмечалась только у пациентов с нейросифилисом. Корреляционный анализ подтвердил наличие связи между поражением нервной системы при сифилисе и положительными результатами РИФ с ликвором ($G = 0,80$, $p = 0,000003$). Однако корреляционной связи между наличием клинических проявлений поражения нервной системы при сифилисе и выраженности РИФ не выявлено ($G = 0,34$, $p = 0,076$).

Опираясь на полученные данные, можно подтвердить, что чувствительность и специфичность данного метода действительно занимают высокие позиции. Однако высокий процент положительных реакций в группе больных без специфического поражения нервной системы позволяет судить о том, что положительные результаты РИФ в ликворе не могут служить критерием нейросифилиса, если остальные клинические и лабораторные показатели в норме.

Иммуноферментный анализ выявил антитела класса IgG у всех пациентов группы больных нейросифилисом 100 % и у 53,7 % пациентов группы больных сифилисом без специфического поражения нервной системы ($p = 0,00001$). Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между наличием антител класса IgG в ликворе и поражением нервной системы при сифилисе ($G = 0,45$, $p = 0,000008$). Диагностическая чувствительность данной методики приравнивается к 100 %, что и наблюдается по результатам проведенного исследования. Однако, по результатам исследования группы больных без специфического поражения нервной системы можно сказать, что обнаружение антител класса IgG не является доказательством специфического поражения нервной системы.

Антитела класса IgM были выявлены в ликворе у 30,4 % группы больных нейросифилисом и 4,9 % группы больных сифилисом без специфического поражения нервной системы (p = 0,0022). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи сильной степени между титром антител класса IgM и поражением нервной системы при сифилисе (G = 1,0, p = 0,0000001). Однако, не обнаружено корреляционной связи между выявлением антител класса IgM в ликворе и наличием клинических проявлений поражения нервной системы (G = 0,38, p = 0,08). Известно, крупные молекулы IgM не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, и их обнаружение в ликворе однозначно интерпретируется как интратекальный синтез в раннюю стадию специфического процесса [27]. Ввиду короткого периода полураспада антител данного класса можно предположить, что давность течения патологического процесса у больных нейросифилисом, у которых не были выявлены антитела класса IgM, не превышает четырех лет. Таким образом, отрицательные результаты данного теста не позволяют исключить нейросифилис.

Положительная РПГА в ликворе определялась в 97,8 % случаев больных нейросифилисом и в 70,7 % случаев больных без специфического поражения нервной системы (p = 0,0005). Корреляционный анализ подтвердил наличие сильной связи между наличием поражения нервной системы при сифилисе и положительной РПГА в ликворе (G = 1,0, p = 0,000001). Резко положительная реакция (4+) определялась только у пациентов группы больных нейросифилисом. Однако, корреляционной связи между наличием клинических проявлений нейросифилиса и результатами РПГА в ликворе не выявлено (G = 0,048, p = 0,81). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода, он показал почти 80 % положительных реакций у больных без специфического поражения нервной системы, что не дает нам возможности ставить диагноз, основываясь лишь на данном методе.

Подводя итоги, можно сказать, что рассмотренные выше серологические тесты по отдельности не являются абсолютно информативными, в связи с чем целесообразно использовать эти методы в комбинации.

Уровень белка в ликворе у пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы колебался от 0,1 до 1,0 г/л и в среднем составлял (0,25 ± 0,15) г/л с низким коэффициентом вариации 0,022. Данный уровень белка в ликворе находится в референтной области, что является низким уровнем белка в ликворе и при других заболеваниях нервной системы. На основании этого можно судить о правильности включения пациентов в данную группу.

Установлено, что у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень белка в ликворе колебался от 0,20 до 3,0 г/л и в среднем составлял (1,15 ± 1,09) г/л. У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень белка в ликворе колебался от 0,10 до 3,0 г/л и в среднем составлял (0,46 ± 0,70) г/л. Таким образом, у пациентов подгруппы Iб уровень белка в ликворе в 2,2 раза превышал показатель в подгруппе Iа ($p = 0,021$). Для нейросифилиса характерна легкая и умеренная гиперпротеинархия. Таким образом, уровень белка в ликворе не является специфическим показателем в диагностике нейросифилиса, и данные результаты могли бы быть получены и при других поражениях нервной системы.

Однако, корреляционный анализ выявил наличие связи средней степени между клиническими проявлениями нейросифилиса и уровнем белка в ликворе ($G = 0,51$, $p = 0,0014$). Это может быть обусловлено появлением белка в ликворе в результате демиелинизации и деструкции нервной ткани, которые приводят непосредственно к появлению клинической картины при нейросифилисе.

Доля пациентов, у которых обнаружено от 6 до 10 клеточных элементов в 1 мм^3 ликвора, в группе I в 5,3 раза превышала аналогичный показатель группы II ($p = 0,0084$). У 6 пациентов с нейросифилисом зарегистрировано от 11 до 200 клеток лимфоцитарного ряда в 1 мм^3 ликвора, в то время как у пациентов без поражения нервной системы только у одного пациента определялось 11 клеток в 1 мм^3 ($p = 0,11$). Корреляционный анализ выявил связь сильной степени между наличием поражения нервной системы и высоким количеством клеток лимфоцитарного ряда в ликворе ($G = 0,68$, $p = 0,000001$). Исходя из полученных данных видно, что для нейросифилиса характерен легкий

и умеренный плеоцитоз, что отличает данное поражение нервной системы от других заболеваний, для которых характерен выраженный, резко выраженный и массивный плеоцитоз. Для пациентов с нейросифилисом умеренное увеличение количества клеток лимфоцитарного ряда в ликворе может быть обусловлено развитием воспалительных процессов оболочек вещества мозга.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что потребности практического здравоохранения в отношении методов лабораторных исследований на сифилис обуславливают необходимость разработки высокоинформативных методов, пригодных для решения сложных диагностических ситуаций, например, поражения нервной системы бледной трепонемой при отсутствии клинических проявлений. Выявленные отклонения в результатах серологического и цитологического исследование ликвора, а так же показателей ИЛ-23, ИЛ-12р40 и GFAP в комплексе могут свидетельствовать о повышенном риске формирования нейросифилиса.

Обращают на себя внимание следующие результаты обследования пациентов. Достоверно доказано, что при уровне белка в ликворе более 0,315 г/л, GFAP более 0,839 нг/мл, ИЛ-23 – более 207,8 пг/мл, ИЛ-12р40 более 35,6 пг/мл и цитозе более 3,5 клеточных элементов в 1 $мм^3$ существует высокая вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

Таким образом, представленная прогностическая модель может с точностью до 96,6 % предсказать вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

Несомненно, что алгоритмы диагностики нейросифилиса должны носить комплексный характер и базироваться на всем арсенале клинико-лабораторных данных. Неотъемлемой частью диагностики нейросифилиса должно быть исследование цитокинов и специфических маркеров повреждения нервной ткани как наиболее специфических и достоверных, особенно при отсутствии клинической симптоматики со стороны ЦНС.

По результатам исследования прогнозируется успешное использование перечисленных методических подходов при решении диагностических задач при нейросифилисе.

ВЫВОДЫ

1. При наличии клинических симптомов поражения нервной системы реакция микропреципитации с кровью была положительной в 100 % случаев. У пациентов с нейросифилисом реакция микропреципитации в основном была с положительным (3+) и резко положительным (4+) результатом. Антитела IgG определялись в 100 % случаев, а антитела IgM определялись лишь у 30 % пациентов с нейросифилисом. Реакция иммунофлюоресценции была положительной в 100 % случаев при нейросифилисе. Реакция пассивной гемагглютинации была положительной у всех пациентов с сифилисом, однако степень ее выраженности не зависела от поражения нервной системы и наличия общих клинических проявлений заболевания.

2. Среди пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания реакция иммунофлюоресценции с ликвором положительна в 100 % случаев, при асимптомном течении – в 93,8 %. Реакция микропреципитации с ликвором у всех пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы была отрицательна. Иммуноферментный анализ выявил антитела класса IgG в ликворе у всех пациентов с нейросифилисом и у половины пациентов без специфического поражения нервной системы. Положительная реакция пассивной гемагглютинации с ликвором определялась у 97,8 % пациентов группы с нейросифилисом и у 70,7 % пациентов без специфического поражения нервной системы.

3. Установлено, что уровень ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе в полтора, а GFAP в ликворе в четыре раза выше у пациентов с нейросифилисом, чем у пациентов без специфического поражения нервной системы. При этом зависимости изменения данных показателей от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания обнаружено не было.

4. В диагностике поражения нервной системы у больного сифилисом может использоваться прогностическая модель, построенная на основании лабораторных данных (исследование ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP, уровня белка и

плеоцитоза в ликворе). Риск возникновения специфического поражения нервной системы является высоким при уровне белка в ликворе более 0,315 г/л, GFAP более 1,71 нг/мл, ИЛ-23 – более 224,5 пг/мл, ИЛ-12р40 более 37,5 пг/мл и цитозе более 4,5 клеточных элементов в 1 $мм^3$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании проведенных исследований больных сифилисом скрытым неуточненным как ранний или поздний, следует относить к группе наибольшего риска по возникновению нейросифилиса, что требует проведения в кратчайшие сроки исследования ликвора и неврологического статуса.

2. При обнаружении высокого уровня ИЛ-23, ИЛ-12р40, а так же GFAP в ликворе пациентам рекомендовано его повторное исследование через 6 месяцев в рамках клинико-серологического контроля. В случае очередного выявления высоких значений данных маркеров пациентам должны быть предложены методы нейровизуализации (магниторезонансной томографии, компьютерной томографии).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БУЗОО «ККВД»	бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер»
ГЭБ	гемато-энцефалический барьер
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	интерлейкин
ИФА	иммуноферментный анализ
КСР	комплекс серологических реакций на сифилис
МР	микрореакция с кардиолипиновым антигеном
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РИТ	реакция иммобилизации трепонем
РИФ	реакция иммунофлюоресценции
$РИФ_{ц}$	реакция иммунофлюоресценции с цельной сывороткой
РМП	реакция микропреципитации
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
РСК	реакция связывания комплемента
РФ	Российская Федерация
СМЖ	спинномозговая жидкость
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
Ig M,G	иммуноглобулины
GFAP	глиальный фибриллярный кислый протеин
RPR	rapid Plasma Reagin test
TRUST	toluidin Red Unheated Serum Test
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory Test

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматизированный учет результатов исследования ликвора в реакции пассивной гемагглютинации / Г. Л. Катунин [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 3. – С. 37–42.

2. Адаскевич, В. П. Инфекции, передаваемые половым путем : рук. для врачей / В. П. Адаскевич. – М. : Мед. книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 1999. – 414 с.

3. Аковбян, В. А. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболеваний, передаваемых половым путем, в России / В. А. Аковбян, А. В. Резайкина, Л. И. Тихонова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 4–6.

4. Актуальные проблемы нейросифилиса / В. В. Чеботарев [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С. 69–71.

5. Беднова, В. Н. Сравнительное изучение РПГА с диагностикумами из патогенных и культуральных бледных трепонем при различных формах сифилиса / В. Н. Беднова, Г. Ф. Тимченко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1988. – № 4. – С. 43–45.

6. Беспалова, Г. И. Перспективы использования РПГА для исследования ликвора в диагностике сифилиса / Г. И. Беспалова, Г. Д. Исмагулова, Л. Д. Грибкова // Материалы XXXV научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей Санкт-Петербурга. – 2000. – С. 18.

7. Борисенко, К. К. Клинико-иммунологическая характеристика больных сифилисом / К. К. Борисенко, Н. М. Басинская, Н. А. Михеев // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1985. – № 7. – С. 24–28.

8. Борисенко, К. К. Поражения нервной системы и внутренних органов при ранних периодах сифилиса / К. К. Борисенко // Кожные и венерические болезни : рук. для врачей в 4 т. / ред. Ю. К. Скрипкин. – М. : Медицина, 1996. – Т. 4, гл. 1. – С. 92–102.

9. Бурдак, В. Н. Клинико-лабораторные параллели изменений спинномозговой жидкости и состояния иммунного статуса у больных ранними стадиями сифилиса / В. Н. Бурдак, В. П. Федотов, Л. А. Мануйлова // Вестн. дерматол. венерол. – 1989. – № 10. – С. 10–13.

10. Венерические болезни : справ. / Н. З. Яговдик [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 1998. – 342 с.

11. Вершигора, А. Е. Общая иммунология / А. Е. Вершигора. – Киев : Выща шк., 1990. – 736 с.

12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

13. Говорин, А. Н. Некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе а (H1N1) / А. Н. Говорин, Ю. А. Ширшов, Н. Н. Чарторижская // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 34–36.

14. Гринчар, Ф. Н. Венерические болезни / Ф. Н. Гринчар, С. П. Архангельский // Многотомное руководство по дерматовенерологии в 3 т. / ред. О. Н. Подвысоцкая [и др.]. – М. : Медгиз, 1999. – Т. 1. – С. 143–149.

15. Данилов, С. И. Критерии диагностики, иммунокоррекция и реабилитация больных с серорезистентностью после лечения сифилиса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11 / Данилов Сергей Иванович ; Санкт-Петербургская мед. акад. – СПб, 1996. – 38 с.

16. Даштаянц, Г. А. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе / Г. А. Даштаянц, М. П. Фришман. – Киев : Здоровья, 1976. – 167 с.

17. Джураев, А. Х. Функциональное состояние восьмой пары черепно-мозговых нервов у больных заразными формами сифилиса : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.04 ; 14.00.11 / Джураев А. Х. – М, 1980. – 18 с.

18. Диагностика, клиника и лечение раннего нейросифилиса на современном этапе / А. Н. Родионов [и др.] // Журн. дерматовенерологии и косметологии. – 2001. – № 2. – С. 36–38.

19. Дмитриев, Г. А. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз / Г. А. Дмитриев, Н. В. Фриго. – М. : Мед. книга, 2004. – 364 с.

20. Дюйзен, И. В. Иследование содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях / И. В. Дюйен, В. А. Иванис, А. С. Михайлов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 27–30.

21. Есимова, И. Е. Секреция интерлейкинов ИЛ-12, ИЛ-27 мононуклеарными лейкоцитами и экспрессия их рецепторов на Т-лимфоцитах в условиях направленной индукции клеток in vitro при туберкулезе легких / И. Е. Есимова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий // Медицинская иммунология. – 2014. –№ 3. – С. 60–62.

22. Елов, А. А. Геноамплификационное тестирование донорской крови на патогенны : технологии, системы и стандарты : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.29, 03.00.04 / Елов Андрей Александрович ; Науч.-исслед. ин-т гематологии и трансфузиологии. – М., 2003. – 48 с.

23. Жданов, В. М. Эволюция возбудителей инфекционных болезней / В. М. Жданов, Д. К. Львов. – М. : Медицина, 1984. – 272 с.

24. Иммуноферментный анализ в серодиагностике сифилиса / Г. А. Дмитриев [и др.] // Кожные и венерические болезни : сб. науч. работ ЦКВИ. – М., 1996. – С. 181–187.

25. Инфекции, передаваемые половым путем / Ю. К. Скрипкин [и др.]. – М. : МЕДпресс, 1999. – 363 с.

26. Каралицкий, Е. М. О злокачественном сифилисе / Е. М. Каралицкий, Ф. В. Бумбак, М. Л. Сакевич // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1984. – № 6. – С. 71–72.

27. Карманный справочник по диагностическим тестам : пер. с англ. / под ред. В. С. Камышникова. – М. МЕДпресс-информ, 2004. – 464 с.

28. Кисина, В. И. Анализ заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, дерматомикозами и чесоткой в Центральном федеральном округе России в 2002–2003 гг. / В. И. Кисина, М. А. Иванова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 29–35.

29. Китаева, Н. В. Мелехина Л.Е. Анализ заболеваемости сифилисом в РФ за 2004–2008 гг. / Н. В. Китаева, Л. Е. Мелехина // Тезисы III всероссийского

конгресса дерматовенерологов. – Казань, 2009. – С. 13.

30. Клинико-биохимические параллели у больных с ранними формами сифилиса с патологией спинномозговой жидкости / С. И. Платонов [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1989. – № 5. – С. 58–62.

31. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. – М. : ДЭКС-ПРЕСС, 2007. – 300 с.

32. Коган-Ясный, В. М. Висцеральный сифилис / В. М. Коган-Ясный, Д. Д. Плетнев. – М : Практ. медицина, 1997. – 355 с.

33. Конюхова, К. А. Ранний нейросифилис / К. А. Конюхова, Г. Н. Григорьева, А. С. Кудрявцев // Информационно-аналитический бюллетень ЗППП. – 1996. – № 5. – С. 78–79.

34. Кубанова, А. А. Эпидемиологический анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами в Российской Федерации в 2008 году / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, И. Н. Лесная, А. А. Мартынов // Тезисы III всероссийского конгресса дерматовенерологов. – М., – 2008. – С. 11.

35. Куляш, Д. Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований / Д. Ю. Куляш // Клин. дерматология и венерология. – 2011. – № 4. – С. 6–13.

36. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Наука, 1990. – 224 с.

37. Липманович, А. С. Заболевание висцеральным сифилисом по данным аутопсий за 24 года / А. С. Липманович // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1962. – № 1. – С. 42–46.

38. Лосева, О. Нейросифилис возвращается… / О. Лосева, Э. Тактамышева, Л. Куприянова // Врач. – 1997. – № 4. – С. 36–37.

39. Лосева, О. К. Современный нейросифилис : клиника, диагностика, лечение / О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышева // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 15. – С. 981–984.

40. Люггер, А. Ф. Значение лабораторных данных для диагностики

нейросифилиса / А. Ф. Люггер, Б. Л. Шмидт, М. Каулих // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – № 5. – С. 4–13.

41. Маргулис, М. С. Ранний нейросифилис / М. С. Маргулис. – М. : Медгиз, 1949. – 248 с.

42. Маркелова, Е. В. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца / Е. В. Маркелова, Е. П. Турмова, А. А. Силаев // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 12–15.

43. Методы лабораторного исследования цереброспинальной жидкости / Н. В. Инюткина [и др.]. – М. : МОНИКИ, 2008. – 64 с.

44. Милич, М. В. Эволюция сифилиса / М. В. Милич. – М. : Медицина, 1987. – 178 с.

45. Михайлов, А. С. Иследование содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях / А. С. Михайлов, Е. С. Менчинская, Н. В. Манжуло, О. С. Огурцова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. С. 27–30.

46. МРТ характеристика изменений в ЦНС при раннем нейросифилисе / Н. Г. Комкина [и др.] // 8-й Всероссийский съезд дерматовенерологов : тез. науч. работ. – М., 2001. – Ч. 2. – С. 25.

47. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – 2-е изд., стер. – М. : Медицина, 2006. – 541 с.

48. Новиков, А. И. Особенности течения нейросифилиса на современном этапе / А. И. Новиков, Ю. А. Новиков, М. Б. Кидалов // Омский научный вестник. – 2010. – № 94 (1). – С. 103–6.

49. Новиков, Ю. А. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе / Ю. А. Новиков, Т. И. Новгородова, М. Б. Кидалов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 43–47.

50. Новиков, Ю. А. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости нейросифилисом в Омской области / Ю. А. Новиков, В. А. Охлопков,

Е. Н. Кравченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – № 20 (3). – С. 184–7.

51. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса / Приказ МЗ РФ №87 от 26 мая 2001 г. – М. : МЗ РФ, 2001. – 63 с.

52. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» : приказ от 25.07.2003 № 327 / М-во здравоохранения и социального развития РФ. – М., 2003 г. // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Электрон. дан.

53. Одинак, О. М. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях : автореф. дисс. … канд. мед. наук : 14.00.11 / Одинак О. М. ; Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург, 1999. – 30 с.

54. Опыт организации борьбы с сифилисом в субъекте Российской Федерации / Н. В. Кунгуров [и др.]. – Екатеринбург : Чароид, 2002. – С. 251.

55. Петухова, И. И. Возможности полимеразной цепной реакции в детекции бледной трепонемы у больных сифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Петухова Ирина Ивановна ; Центр. н.-и. кож.-венерол. ин-т. – М., 2002. – 18 с.

56. Полухина, О. Э. Ранний нейросифилис. Ликвородиагностика / О. Э. Полухина, А. В. Игнатовский // Материалы XXXIV научно-практической конференции дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов и врачей-лаборантов Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 16.

57. Прохоренков, В. И. Злокачественный сифилис: современные тенденции / В. И. Прохоренков, В. А. Аковбян, Ю. В. Карачева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 1999. – № 6. – С. 13–16.

58. Прохоренков, В. И. К проблеме диагностики нейросифилиса / В. И. Прохоренков, А. Б. Гринштейн, М. В. Родиков // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 35–38.

59. Рассказов, Н. И. Изучение протеинсвязывающих свойств трепонемы / Н. И. Рассказов, В. В. Чалов, Г. А. Ермолин // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1990. – № 7. – С. 25–29.

60. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных.

Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 305 с.

61. Родиков, М. В. Нейросифилис: от диагноза к лечению / М. В. Родиков, В. И. Прохоренков. В 2 ч. Ч. 2. Диагностика, терапия, прогноз // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 20–25.

62. Родиков М. В. Современные аспекты нейросифилиса / М. В. Родиков, В. И. Прохоренков, А. Б. Гринштейн. – Красноярск : Сибирь, 1999. – 127 с.

63. Родин, Ю. А. Персистенция бледных трепонем и иммунитет при сифилисе / Ю. А. Родин, А. Ю. Родин // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2000. – № 6. – С. 23–24.

64. Роль и место исследования ликвора у больных сифилисом / М. В. Милич [и др.] // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – М., 1970. – С. 255–264.

65. Самцов, А. В. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении : рук. для врачей / А. В. Самцов. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 128 с.

66. Сифилитический менингомиелит / Д. Р. Штульман [и др.] // Невролог. журн. – 1998. – № 1. – С. 24–30.

67. Скоромец, А. А. Нервные болезни : учеб. пособие для студ. мед. вузов / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 544 с.

68. Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом / Н. В. Фриго [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 49–57.

69. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис / Т. В. Красносельских [и др.] ; ред. Е. В. Соколовский. – СПб. : СОТИС, 2001. – 272 с.

70. Тихонова, Л. И. Прогнозирование заболеваемости различными формами сифилиса в Российской Федерации / Л. И. Тихонова, Н. К. Привалова // Материалы XXXV научно-практической конференции дерматовенерологов и

врачей смежных специальностей Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 5–6.

71. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2017: Сифилис. КС197. – М. : Деловой экспресс, 2017

72. Фришман, М. П. Ошибки в диагностике сифилиса / М. П. Фришман. – Киев : Здоровья, 1983. – 134 с.

73. Фурнье, А. Учение о сифилисе : в 2 т. Т. 1 / А. Фурнье ; пер. с фр. – СПб., 1903. – 254 с.

74. Фурнье, А. Учение о сифилисе : в 2 т. Т.2 / А. Фурнье ; пер. с фр. СПб., 1903. – 523 с.

75. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник. – 3-е изд. – М. : ООО “Бином-Пресс”, 2008. – 512 с.

76. Черешнев, В. А. Сифилис: Иммунитет и лабораторная диагностика / В. А. Черешнев, Н. Б. Патрушева, Я. Б. Бейкин, Д. Р. Медведская. – Екатеринбург : УрО РАН; 2006. – С. 45–87.

77. Штульман, Д. Р. Клиника, диагностика и лечение современного нейросифилиса / Д. Р. Штульман, О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышев // Инфекции, передаваемые половым путем. – 1999. – № 2. – С. 13.

78. Яковлев, Н. А. Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение) : учеб. пособие / Н. А. Яковлев, В. В. Дубенский. – Тверь, 2004. – 175 с.

79. A case of early syphilis presenting general paresis-like symptoms and bilateral tonic pupils / S. Yasaki [et al.] // Rinsho Shinkeigaku. – 1992. – Vol. 87. – P. 88–90.

80. Adams, D. H. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration / D. H. Adams, S. Shaw // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 831–836.

81. Baker-Zander, S. A histopathologic and immunologic study of the course of syphilis in the experimentally infected rabbit. Demonstration of long-lasting cellular immunity / S. Baker-Zander, S. Sell // Am. J. Pathol. – 1980. – Vol. 101, № 2. – P. 387–413.

82. Baker-Zander, S. A. Antigens of Treponema pallidum recognized by IgG and IgM antibodies during syphilis infection in human / S. A. Baker-Zander,

E. W. Hook, P. Bonin // J. Infect. Dis. – 1985. – Vol. 151. – P. 264–272.

83. Berger, J. R. Neurosyphilis / J. R. Berger // Current treatment options in infectious diseases. – 2002. – Vol. 4, № 1 – P. 69–74.

84. Blann, A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction : separate entities or mutual terms? / A. D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623–630.

85. Cerebral gumma mimicking glioblastoma on magnetic resonance images case report / K. Uemura [et al.] / Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 1995. – Vol. 35, № 7. – P. 462–466.

86. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis : Association with Clinical and Laboratory Features / C. M. Marra [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 189, № 3. – P. 369–376.

87. Cintron, R. Spirochetal diseases of the nervous system / R. Cintron, A. R. Pachner // Curr. Opin. Neurol. – 1994. – Vol. 7, № 3. – P. 217–222.

88. Characterization of the antigenic determinants and host components in immune complexes from patients with secondary syphilis / R. E. Baughn [et al.] // J. Immunol. – 1986. – Vol. 136, № 4. – P. 1406–1414.

89. Coyle, P. K. Spirochetal infection of the central nervous system / P. K. Coyle, R. Dattwyler // Infect. Dis. Clin. North Am. – 1990. – Vol. 4, № 4. – P. 731–746.

90. Cytokine activation of endothelial cells : new molecules for an old paradigm / A. Mantovani [et al.] // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 78, № 1. – P. 406–414.

91. Dawson, S. Benign tertiary syphilis and HIV infection / S. Dawson, B. A. Evans, A. G. Lawrence // A.I.D.S. – 1988. – Vol. 2. – P. 315–316.

92. Ebinger, M. Intrathecal IgA synthesis in neurosyphilis / M. Ebinger, M. T. Grauer, M. Uhr // J. Neurol. Sci. – 2005. – Vol. 228, № 1. – P. 21–25.

93. Fadil, H. Differential diagnosis of multiple sclerosis / H. Fadil, R. E. Kelley, E. Gonzalez-Toledo // Int. Rev. Neurobiol. – 2007. – Vol. 79. – P. 393–422.

94. Harding, A. S. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis : a systematic review / A. S. Harding, K. G. Ghanem // Sex Transm. Dis. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 291–297.

95. Hartung, H. Immune-mediate demyelination / H. Hartung // Ann. Neurol. – 1993. – Vol. 33. – P. 563–567.

96. Hay, P. E. Detection of treponemal DNA in the CSF of patients with syphilis and HIV infection using the polymerase chain reaction / P. E. Hay, J. R. Clarke, D. Taylor Robinson // Genitourin. Med. – 1990. – Vol. 66, № 6. – P. 428–432.

97. Hay, P. E. Use of the polymerase chain reaction to detect DNA sequences specific to pathogenic treponemes in cerebrospinal fluid / P. E. Hay, J. R. Clarke, R. A. Strugnell // Microbiol. Lett. – 1990. – Vol. 56, № 3. – P. 233–238.

98. Increasing levels of Interleukin-1 Ra and Interleukin-6 during the first two days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L. M. Biasucci [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2079–2084.

99. Jeong, Y. M. MRI of Neurosyphilis Presenting as Mesiotemporal Abnormalities : a Case Report / Y. M. Jeong, H. Y. Hwang, H. S. Kim // Korean J. Radiol. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 310–312.

100. Kaiser, R. Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicate antigen and three recombinant antigens of Borrelia burgdorferi sensu stricto / R. Kaiser, S. Rauer // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 17, № 3. – P. 159166.

101. Kaiser, R. Intrathecal synthesis of IgM and IgA in neurological diseases : comparison of two formulae with isoelectric focusing / R. Kaiser, C. N. Licking // Clin. Chim. Acta. – 1993. – Vol. 216, № 1-2. – P. 39–51.

102. Lapunzina, P. D. Neurosyphilis in an eight-year-old child: usefulness of the SPECT study / P. D. Lapunzina, J. M. Altcheh, J. C. Flichman // Pediatr. Neurol. – 1998. – Vol. 18, № 1. – P. 81–84.

103. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia / A. Hackman [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1334–1338.

104. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2844–2850.

105. Luger, A. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid / A. Luger, B. L. Schmidt, K. Steyrer // Brit. J. Vener. Dis. – 1981. – Vol. 57, № 4. – P. 232–237.

106. Luger, A. Recent observations on the serology of syphilis / A. Luger, W. Schmidt, I. Spendlingwimmer, F. Hern // Brit. J. Vener. Dis. – 1980. – Vol. 56, № 1. – P. 12–16.

107. 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. – Vol. 11, № 4. – P. 224–234.

108. Magnetic resonanse angiography in meningovascular syphilis / J. Gallego [et al.] // Neuroradiology. – 1994. – Vol. 36, № 3. – P. 208–209.

109. Martin, R. Immunological aspects of demyelating disease / R. Martin, H. McFarland, D. McFarland // Ann. Rev. Immunol. – 1991. – Vol. 10. – P. 153–187.

110. Mechanisms of clearance of Treponema pallidum from the CSF in a nonhuman primate model / C. M. Marra [et al.] // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 957–961.

111. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and negative blood VDRL test / S. Wohrl, A. Geusau // Acta Derm. Venerol. – 2006. – Vol. 86, № 4. – P. 335–339.

112. Pavlović, D. M. Clinical characteristics and therapy of neurosyphilis in patients who are negative for human immunodeficiency virus / D. M. Pavlović, A. M. Milović // Srp. Arh. Celok. Lek. – 1999. – Vol. 127, № 7-8. – P. 236–240.

113. Pober, J. S. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium / J. S. Pober // Am. J. Pathology. – 1988. – Vol. 133. – P. 426–433.

114. Porcella S. F. Borrelia burgdorferi and Treponema pallidum: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms / S. F. Porcella, T. G. Schwan // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107, № 6. – P. 651–656.

115. Production and function of ИЛ-17 in microglia / J. Kawanokuchi [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2008. – Vol. 194. – P. 54–61.

116. Rabbit model of disseminated syphilis : immunoblot and immunohistologic evidence for a role of specific immune complexes in lesion pathogenesis / J. L. Jorizzo [et al.] // J. Cutan. Pathol. – 1988. – Vol. 15. – P. 150–160.

117. Rawstron, S. A. Congenital syphilis in newborn infants / S. A. Rawstron, K. Bromberg // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1998. – Vol. 152, № 10. – P. 1041–1042.

118. Sell, S. The biology, pathology, and immunology of syphilis / S. Sell, S. J. Norris // Int. Rev. Exp. Pathol. – 1983. – Vol. 24. – P. 203–276.

119. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease : a prospective study and meta-analysis / I. Malik [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 971–975.

120. Sperber, S. J. Neurosyphilis and cerebrospinal fluid tests / S. J. Sperber, C. J. Schleupner, J. B. Francis // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 104. – P. 724–726.

121. Studies of rabbit testes infected with Treponema pallidum. Immunopathology / K. Wicher [et al.] // Br. J. Vener. Dis. – 1983. – Vol. 59. – P. 349–358.

122. The accessibility of the outer membrane of adherent Treponema pallidum (Nichols strain) to anti-treponemal antibodies, a possible role of serum proteins / J. J. Van der Sluis [et al.] // Genitourin. Med. – 1990. – Vol. 66. – P. 165–170.

123. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D. A. Papanicolaou [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128, № 2. – P. 127–137.

124. Thermal geterogenity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter / C. Stefanadis [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1965–1971.

125. Young, H. Syphilis serology / H. Young // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 691–698.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . . С. 37
2. Рисунок 2 – Возраст пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы. . . . . С. 50
3. Рисунок 3 – Распределение пациентов с сифилисом по полу в клинических группах. . . . . С. 51
4. Рисунок 4 – Распределение пациентов в обследованных группах в зависимости от уровня образования. . . . . С. 52
5. Рисунок 5 – Распределение больных сифилисом без специфического поражения нервной системы по видам диагноза (код по МКБ-10) при поступлении. . . . . С. 53
6. Рисунок 6 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РМП в крови. . . . . С. 56
7. Рисунок 7 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РИФ в крови. . . . . С. 60
8. Рисунок 8 – Доля пациентов по степени выраженности РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 63
9. Рисунок 9 – Распределение пациентов с сифилисом в обследованных группах в зависимости от результатов РПГА в крови. . . . . С. 64
10. Рисунок 10 – Распределение пациентов с нейросифилисом в зависимости от результатов РМП в ликворе. . . . . С. 66
11. Рисунок 11 – Распределение пациентов с нейросифилисом в зависимости от результатов РИФ в ликворе. . . . . С. 68
12. Рисунок 12 – Распределение пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от

наличия антител класса IgG и диагноза при поступлении. . . . . С. 70
13. Рисунок 13 – Уровень антител класса IgM в ликворе у пациентов с нейросифилисом. . . . . С. 71
14. Рисунок 14– Степени выраженности РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . С. 72
15. Рисунок 15 – Уровень антител в ликворе у пациентов с нейросифилисом в РПГА. . . . . С. 73
16. Рисунок 16 – Уровень белка в ликворе у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . С. 74
17. Рисунок 17 – Уровень белка в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания, асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 75
18. Рисунок 18 – Цитограмма ликвора у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении. . . . . С. 77
19. Рисунок 19 – Уровень GFAP в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении. . . . . С. 79
20. Рисунок 20 – Уровень GFAP в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 80
21. Рисунок 21 – Уровень ИЛ-23 в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении. . . . . С. 81
22. Рисунок 22 – Уровень ИЛ-23 в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 82

23. Рисунок 23 – Уровень ИЛ-12р40 в ликворе пациентов с сифилисом без специфического поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении. . . . . С. 83
24. Рисунок 24 – Уровень ИЛ-12р40 в ликворе у пациентов с нейросифилисом при наличии клинических проявлений заболевания и асимптомном течении и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 84
25. Рисунок 25 – Корреляционная связь между уровнями GFAP, ИЛ-23 и ИЛ-12р40 в ликворе пациентов с сифилисом. . . . . С. 88
26. Рисунок 26 – ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей ликвора у пациентов с сифилисом. . . . . С. 90
27. Рисунок 27 – ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей ликвора у пациентов с нейросифилисом. . . . . С. 94
28. Таблица 1 – Концентрация общего белка (г/л) в люмбальном ликворе (по Fishman, 1980; приведено по Е.М. Цветановой, 1986). . С. 23
29. Таблица 2 – Уровень образования у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы. . . . . С. 52
30. Таблица 3 – Результаты РМП крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 55
31. Таблица 4 – Титр антител по результатам проведения РМП у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 56
32. Таблица 5 – Титр антител и результаты проведения РМП у пациентов с сифилисом без поражения нервной системы в зависимости от диагноза при поступлении. . . . . С. 58
33. Таблица 6 – Результаты РИФ крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 59
34. Таблица 7 – Титр антител класса IgG по результатам проведения

ИФА крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 61

35. Таблица 8 – Титр антител класса IgM по результатам проведения ИФА крови у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 62

36. Таблица 9 – Титр антител по результатам проведения РПГА у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 65

37. Таблица 10 – Результаты РИФ ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . С. 67

38. Таблица 11 – Титр антител класса IgG по результатам проведения ИФА ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 69

39. Таблица 12 – Цитограмма ликвора у пациентов с нейросифилисом и сифилисом без поражения нервной системы. . . . . С. 76

40. Таблица 13 – Чувствительность методов диагностики сифилиса (%). . . . . С. 86

41. Таблица 14 – Данные корреляционного анализа между результатами диагностических тестов (положительная или отрицательная реакция) и наличием поражения нервной системы с клиническими проявлениями и асимптомным течением (указаны значения коэффициента G при $p < 0,05$). . . . . С. 87

42. Таблица 15 – Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития поражения нервной системы при сифилисе. . С. 89

43. Таблица 16 – Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателя ИЛ-23 в ликворе пациентов с сифилисом. . . . . С. 91

44. Таблица 17 – Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателей уровня ИЛ-23 и GFAP в ликворе пациентов с сифилисом. . . . . С. 92

45. Таблица 18 – Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития клинических проявлений при нейросифилисе. . . . . С. 93

46. Таблица 19 – Модель прогноза вероятности развития клинических проявлений поражения нервной системы на основе показателя уровня белка в ликворе пациентов с нейросифилисом. . . . . С. 95