

УДК: 616.8-002.6:616-018

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА

**Васильева О.А., Казиев А.Х., Кубрин Е.А.**

*Ставропольский краевой диагностический центр, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru*

В настоящее время сифилис является частой причиной заболевания нервной системы. Термин «нейросифилис» включает в себя широкий спектр поражения ЦНС, где поражение нервной системы, по утверждению ряда авторов встречается у 25–90% больных сифилисом. Несмотря на длительность изучаемой проблемы, до сих пор нет четких объективных критериев оценки патологии нервной системы при нейросифилисе, что нередко затрудняет диагностику данной патологии. Учитывая латентное течение современного нейросифилиса, актуальным остается изучение патогенетических особенностей позднего НС, связанное с нарушением высшей корковой деятельности с учетом сосудистых и иммунологических процессов, возникающих при НС.

**Ключевые слова:** нейросифилис, иммунологические исследования, церебральная гемодинамика, когнитивные нарушения

## PATHOGENETIC FEATURES OF CURRENT LATE OF NEUROSYPHILIS

**Vasilyeva O.A., Kaziev A.H., Kubrin E.A.**

*The Stavropol regional diagnostic center, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru*

Now the syphilis is the frequent reason of disease of nervous system. The term «Neurosyphilis» includes a wide spectrum of defeat CNS where defeat of nervous system under the statement of some authors meets at 25–90% sick of a syphilis. Despite of duration of a studied problem, till now there are no precise objective criteria of an estimation of a pathology of nervous system at neurosyphilis, that quite often complicates diagnostics of the given pathology. Considering latent current modern of Neurosyphilis, actual there is a studying pathogenetic features of the late of Neurosyphilis, connected with infringement of the maximum cortex activity in view of vascular and immunology the processes arising at Neurosyphilis

**Keywords:** Neurosyphilis, immunology researches, cerebral of Hemodynamic, cognitive infringements

Сифилис – хроническая системная инфекция, в большинстве случаев возникающая вследствие полового контакта при наличии наружных инфекционных очагов (шанкр, кожная сыпь, папулы на слизистой оболочке или широкие кондиломы). В редких случаях инфекция распространяется путем неполовых персональных контактов. Новая история России (после 1991 года) сопровождалась эпидемическим подъемом заболеваний, передаваемых половым путем, и в том числе сифилиса. Начиная с 1991 г. заболеваемость сифилисом неуклонно возрастала и в 1997 г. достигла самого высокого в истории страны уровня – 277,3 на 100000 населения (Терзьян В.А., 2007). В настоящее время сифилис является частой причиной заболевания нервной системы. Термин «нейросифилис» (НС) включает в себя широкий спектр поражения ЦНС, где поражение нервной системы, по утверждению ряда авторов, встречается у 25–90% больных сифилисом [10]. Несмотря на длительность изучаемой проблемы, до сих пор нет четких объективных критериев оценки патологии нервной системы при нейросифилисе, что нередко затрудняет диагностику данной патологии. С одной стороны, структура сифилитических поражений нервной системы изменилась в сторону преобладания стертых и скрытых форм. С другой стороны, неврологические

нарушения могут являться следствием поражения нервной системы несифилитической природы [10]. Учитывая латентное течение современного нейросифилиса, актуальным остается изучение патогенетических особенностей позднего НС, связанное с нарушением высшей корковой деятельности с учетом сосудистых и иммунологических процессов, возникающих при НС.

Целью исследования явилось изучение клинических, иммунологических и нейрофизиологических показателей в позднем периоде нейросифилиса и их сопоставление.

Нами был обследован 71 больной с уточненным диагнозом «поздний нейросифилис». Средний возраст составил  $38,9 \pm 2,5$  года. Проводилось клинико-иммунологическое и нейрофизиологическое обследование и их сопоставления. Иммунологическое исследование, которое состояло из определения антител к фосфолипидам, (в частности исследовались антитела к кардиолипинам (КЛ)) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а) в сыворотке крови, проводилось с целью уточнения патологических механизмов течения нейросифилиса. Антитела к фосфолипидам являются маркерами эндотелиального повреждения или отражают наличие воспалительных изменений в сосудистой стенке [1, 8]. ФНО-а – провоспалительный цитокин, активно участвующий в регуляции межклеточ-

ного взаимодействия. Главным источником ФНО-а являются макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, микроглия, астроциты. ФНО-а усиливает экспрессию молекул адгезии и антигенпредставления на эндотелии сосудов и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, ФНО-а является индуктором апоптоза, в частности, глиальных и нейрональных клеток [1]. Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы аналогичного пола и возраста (30 человек).

Церебральная гемодинамика изучалась с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), которая позволила выявить различные степени отклонения линейной скорости кровотока и реактивности сосудов головного мозга.

Количественная оценка когнитивных нарушений головного мозга, проводилась с помощью метода вызванных потенциалов мозга (P300) на приборе «Нейро-Спектр-3М» производства фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой, разработанного в Академии МТН РФ г. Иваново. Методика P300 основывается на подаче в случайной последовательности серии двух (чаще слуховых) стимулов, среди которых есть незначимые и значимые, отличающиеся по параметрам друг от друга, на которые испытуемый должен реагировать. Регистрация когнитивных вызванных потенциалов головного мозга на слуховой стимул (P300) проводилась по стандартной методике. Считают, что амплитуда P300 отражает относительное количество нейрональных ресурсов, привлеченных к обработке стимула, а латентный период – время, требуемое для оценки информации. Волна P300 возникает вследствие активности, по меньшей мере двух генераторов, локализованных в медиальных отделах височной области. Возможно, и другие структуры мозга, такие как лобные доли, миндалина или нейронные комплексы теменной коры, вовлечены в генерацию данной волны [5]. Условия, применяемые в нашей лаборатории:

- стимуляция – бинауральная;
- длительность стимула – 50 мс;
- интенсивность – 60 дБ;
- период между стимулами – 1 с;
- частота тона: для значимого – 2000 Гц, вероятность 20–30%, для незначимого – 1000 Гц, вероятность 70–80%.

Автоматически производится раздельное усреднение: частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы. Возникновение в серии значимого и незначимого стимула – псевдослучайно и на каждые 5 незначимых появляются 1–2 значимых стимула [5, 6].

Психодиагностическое тестирование (ПДТ) проводилось по методике «выучи слова» (Немов Р.С., 1997). Оценка теста определялась по 10-балльной системе по результатам воспроизведения ряда из 12 слов за шесть попыток, что позволяло оценить кратковременную слухоречевую память с проведением корреляционной зависимости с эндогенной волной P300.

Клинико-неврологические проявления позднего НС были представлены преимущественно цереброваскулярной недостаточностью и церебральной симптоматикой. Пациенты чаще всего предъявляли жалобы на забывчивость, снижение концентрации внимания и памяти, что, несомненно, является важным критерием качества жизни больного.

Проведение иммунологического исследования у 47 пациентов с поздним нейросифилисом позволили выявить достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение иммунологических показателей по сравнению с показателями контрольной группы. Так, антитела к фосфолипидам в сыворотке крови составили в основной группе  $0,372 \pm 0,008$  ед. ОП в контрольной  $0,269 \pm 0,006$  ед. ОП. Значимых различий по уровню антител к кардиолипинам в зависимости от пола и возраста не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). Изучение содержания антител к кардиолипину у больных с поздними проявлениями НС –  $0,3977 \pm 0,041$  ед. ОП. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень антител к КЛ у пациентов достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от контрольной группы, что может указывать на повреждение сосудистого эндотелия, возникающего при нейросифилисе, степень которого увеличивается со степенью тяжести патологии нервной системы.

Проведенный клинико-иммунологический анализ содержания антител к КЛ в зависимости от неврологических нарушений у больных с поздними проявлениями НС показал, что наибольший уровень антител к КЛ был выявлен у больных с сифилитической энцефалопатией (СЭ).

Нейроны и микроглиальные клетки способны продуцировать ФНО-а и экспрессировать м-РНК при ишемии мозга [1]. Было обнаружено, что у пациентов, с поздними проявлениями НС содержание ФНО-а достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ( $12,735 \pm 1,2$  пг/мл). Соответственно показатели ФНО-а в сыворотке крови составили  $18,576 \pm 1,9$  пг/мл. Исследование показало, что уровень ФНО-а изменяется в зависимости от длительности заболевания.

Учитывая, что проведенные иммунологические исследования указывают на по-

ражение эндотелия сосудов, что было отмечено и другими авторами [2, 3, 4], логично было предположить, что данные нарушения могут привести к сосудистым нарушениям. В этой связи была проведена оценка состояния церебральной гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у 27 больных, что позволило выявить отклонения линейной скорости кровотока (ЛСК) различной степени и реактивности сосудов головного мозга.

Отклонения ЛСК при УЗДГ разной степени были выявлены у 59,9% больных. Снижение скоростных показателей потока по внутренней сонной артерии (ВСА), общей сонной артерии (ОСА) составляло в среднем 39,8%. Это снижение ЛСК было обусловлено снижением ее систолического компонента. Диастолическая составляющая ЛСК повышалась в среднем на 9,1%. Коэффициент асимметрии ЛСК по средней мозговой артерии выявлен у 19,1% больных и составил в среднем 16,2%. При исследовании реактивности сосудов головного мозга выявлено, что индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) у больных с поздними проявлениями патологии нервной системы при НС изменялся в основном за счет снижения вазоделятационного резерва. Процессы нарушения ауторегуляции носили гиперконстрикторную направленность.

При анализе УЗДГ можно отметить, что изменения доплерографических показателей (скоростных показателей потока по АГМ, изменений реактивности сосудов головного мозга) у больных с поздними проявлениями патологии нервной системы при НС достоверно ( $p > 0,05$ ) отличались от показателей УЗДГ контрольной группы, указывая на более выраженное снижение кровотока по АГМ у 40% обследуемых. При исследовании реактивности сосудов головного мозга выявлено, что у больных отмечается снижение реактивности сосудов в среднем до 61%.

Выявленная сосудистая недостаточность может приводить к нарушению функционального состояния ЦНС. В этой связи было проведено исследование в сфере высшей корковой деятельности, с анализом когнитивной волны Р300. По данным литературы, в генерации Р300 могут участвовать, как корковые, так и подкорковые структуры мозга: таламус, гиппокамп, лобная доля, теменная доля и пр. [6], что в целом отражает процессы восприятия, переработки и принятия адекватного решения. Анализировались следующие показатели: латентный период волн Р300 миллисекунд (мс); амплитуда волны Р300 микровольт (мкВ). Эндогенная волна Р300 является следстви-

ем распознавания, запоминания и подсчета значимых стимулов в серии других (незначимых) стимулов.

Исследование выявило достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение латентного периода (ЛП) в основной группе ( $311,5 \pm 2,4$  мс) в сравнении с контролем ( $304,6 \pm 2,42$  мс). Учитывая, что в формировании когнитивной волны участвуют различные структуры головного мозга, данные изменения могут быть объяснены сосудистыми нарушениями, происходящими при НС, и тем самым «выключая» из процесса восприятия и анализа информации отдельные области и регионы нейронов, меняя при этом формирование исследуемого компонента.

Амплитудные характеристики, по результатам исследований, позволяли судить о снижении корковой активности при нейросифилисе, в виде снижения амплитуды. Наиболее значимо они коснулись группы больных с СЭ, где в среднем показатели амплитуды соответствовали  $6,1 \pm 1,38$  мкВ (контрольная группа  $7,9 \pm 1,98$  мкВ).

Учитывая результаты нейрофизиологического исследования, ход психодиагностического тестирования (ПДТ) позволил дополнительно объективизировать когнитивные нарушения, происходящие при данной патологии [7, 9]. В обследовании участвовали 27 больных, которым проводилось, наряду с ПДТ, исследование эндогенной волны Р300 и их сопоставление. При нейропсихологическом исследовании у больных с поздними проявлениями НС было выявлено достоверное снижение объема кратковременной памяти по сравнению с контрольной группой. Количество слов, запоминаемых при первом предъявлении, уменьшалось по мере увеличения длительности заболевания, а также утяжеления НС и составило: высокий бал – в 1 (7,1%) случае, средний бал – у 7 (50%) и низкий бал – у 6 (42,9%) больных. Лицам контрольной группы для запоминания 12 слов требовалось в среднем 2 предъявления с сохранением тенденции к повышению или удержанию показателя на высоком уровне. У обследованных больных количество предъявлений, необходимых для запоминания 12 слов, возрастало в 2,11 раза при поздних формах ( $p < 0,05$ ). Максимум запоминания приходился на 5-6 предъявления. Показатели Р300 по ЛП у больных с поздним НС со средним баллом ПДТ составили  $311,9 \pm 2,89$  мс, с низким баллом –  $315,1 \pm 3,74$  мс, что достоверно ( $p < 0,001$ ) отличалось от параметров контрольной группы ( $304,6 \pm 2,42$  мс). Полученные результаты были расценены нами, как снижение специализированной корковой активно-

сти при обработке поступающего сигнала. Сопоставления вызванных потенциалов Р300 с показателями ПДТ позволили дать оценку нарушениям когнитивных функций ЦНС при позднем НС, указывающих на нарушения интегральных функций ЦНС при данной патологии.

Проведенное клинико-иммунологическое сопоставление показало, что у больных с НС имеют место повышение антител к кардиолипинам и ФНО-а по сравнению с контрольной группой. Изучение данных иммунологических показателей выявило, что у больных с поздними проявлениями патологии нервной системы содержание антител к КЛ и ФНО-а достоверно выше, чем в контрольной группе. Сравнительный анализ иммунологических показателей и неврологических синдромов позволил выявить определенную закономерность: чем значительнее патология нервной системы, тем выше содержание провоспалительных цитокинов и антител к КЛ в сыворотке крови.

Сравнительный анализ церебральной гемодинамики в основных артериях головного мозга при позднем проявлении НС выявил достоверное снижение ( $p > 0,05$ ) церебрального кровотока. Анализ количественных характеристик кровотока в артериях головного мозга у больных с НС выявил формирование компенсаторно-приспособительных реакций сосудистого русла за счет изменения эластикотонических свойств сосудистой стенки или объема активно функционирующей капиллярной сети.

Исследование когнитивных нарушений по параметрам эндогенной волны Р300 и ПДТ больных выявило снижение амплитудного ответа и удлинение ЛП Р300. Было отмечено, что по мере прогрессирования данной патологии эти изменения носили нарастающий характер, что, в свою очередь, указывает на снижение активности нейрональных ресурсов в позднем периоде НС, привлеченных к процессу корково-подкорковой деятельности.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь ( $+0,41 \pm 0,21$ ) зависимости низкого балла ПДТ на увеличении латентного периода. Выявленная закономерность свидетельствует о том, что чем значительнее меняются показатели ЛП когнитивной волны, тем существеннее протекает срыв в сфере познавательных/когнитивных процессов. Данная закономерность позволяет говорить о наличии корковых и аксональных нарушений, указывающих

на процессы демиелинизации в структурах ЦНС при НС.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что одним из факторов, приводящих к формированию неврологической патологии при нейролюэзе являются аутоиммунная агрессия и цереброваскулярная недостаточность. Выявленные изменения реактивности мозгового кровотока свидетельствуют о нарушении церебральной гемодинамики, следствием которого являются когнитивные нарушения.

Результаты исследования могут быть использованы как на этапе проводимых лечебно-восстановительных мероприятий, так и для объективизации нейрофизиологических процессов, происходящих в ЦНС в позднем периоде нейросифилиса.

### Список литературы

1. Воробьева Н.А., Гервазиева Н.Л. Иммуноферментный метод определения Ig G и Ig E антител к основному белку миелина и его диагностическое значение // VIII Всероссийский съезд неврологов. – Казань, 2001. – С. 62.
2. Герасимова М.М. Кудрявцев И.А. Клинические аспекты цереброваскулярного нейросифилиса // Ж. Губернские медицинские вестн. – Тверь, 2000. – №4. – С. 25–26.
3. Герасимова М.М. Кудрявцев И.А. Морозова И.В. О классификации сифилитических церебральных артериитов // Ж. Агрокурорт. – М., 2001. – № 1.
4. Герасимова М.М. Кудрявцев И.А. О классификации цереброваскулярного нейросифилиса // Восьмой Всероссийский съезд неврологов: материалы съезда. – Казань, 2001.
5. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: ТРТУ, 1997. – 252 с.
6. Когнитивные и психические нарушения при нейросифилисе / И.В. Дамулин, С.А. Яворская, Е.О. Нам, А.Г. Левченко, М.В. Тушканова // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 36–41.
7. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения / под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Servier, 2004.
8. Карпов С.М., Казиев А.Х. Вызванные потенциалы мозга при диагностике нейросифилиса // Клиническая неврология. – 2010. – №3. – С. 27–29.
9. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Academia, 2003. – С. 168–175.
10. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении / под ред. А.В. Самцова. – СПб., 2006. – 126 с.

### Рецензенты:

Карпов С.М., д.м.н., профессор кафедры неврологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь;

Таран Т.В., д.м.н., зав. лабораторией питательных сред для микроорганизмов 1-4 групп патогенности Ставропольского научно-исследовательского противочумного института, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 05.12.2011.