

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ПЕРИОДЫ НЕЙРОСИФИЛИСА

*Казиев А.Х., Гочияева М.С., Карпов С.М., Кубрин Е.А.*

Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Ставрополь

Аннотация: Обследовано 98 больных с уточненным диагнозом «Нейросифилис». Среди них 52 (53,1%) больных с ранними проявлениями — 1 группа и 46 (46,9%) с поздними проявлениями патологии нервной системы — 2 группа. Было проведено иммунологическое исследование, которое состояло из определения антител к кардиолипину, фактору некроза опухоли-альфа в сыворотке крови и исследование основного белка миелина в церебро-спинальной жидкости.

Было выявлено, что чем существеннее выявляются аутоиммунные процессы, происходящие при нейросифилисе, тем значительнее выявляется неврологический дефицит, указывающий на процессы демиелинизации в структурах ЦНС.

Ключевые слова: нейросифилис, иммунологические исследования.

История новой России 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 (Терзян В.А., 2007).

К настоящему времени этот уровень значительно снизился, хотя и остается на высоком уровне; и в 2008г составил 59,9 на 100000 населения. В связи с чем, актуальность диагностики, увеличение выявляемости больных сифилисом остается высокой. Сифилис - это хроническое инфекционно-аллергическое венерическое заболевание с поражением всех органов и систем, в том числе и нервной системы, и характеризующееся прогрессирующим течением. Возбудитель сифилиса - бледная трепонема проникает в организм через поврежденный роговой слой или эпителий слизистых оболочек. Течение сифилиса - волнообразное: обострения сменяются ремиссиями [3,13,16]. При поражении ЦНС может возникнуть нейросифилис, диагностика которого вызывает определенные затруднения. В настоящее время диагноз ставится только на основании воспалительных и/или серологических изменений спинномозговой жидкости (ЦСЖ) [6,11].

В иммунном ответе организма принимают участие как клеточные (макрофаги, Т-лимфоциты), так и гуморальные механизмы (синтез специфических иммуноглобулинов). Появление противосифилитических антител происходит в соответствии с закономерностями иммунного ответа: вначале вырабатываются IgM, по мере развития болезни начинает преобладать синтез IgG; IgA вырабатываются в сравнительно небольших количествах [16,18]. Учитывая, что серологические реакции на сифилис в определенных условиях могут быть ложноположительными, они ставятся в комплексе и, при необходимости, в динамике. Исследование ЦСЖ имеет решающее значение, и даже при отсутствии неврологической симптоматики делает диагноз нейросифилиса достоверным. С другой стороны, серологически верифицированный по исследованию сыворотки крови диагноз сифилиса и отсутствие положительных серологических тестов в ликворе, при наличии изменений в клиническом анализе спинномозговой жидкости и неврологической симптоматики, которая не связана с другой причиной, является подтверждением специфического поражения нервной системы бледной трепонемой [17,19 20].

**Целью исследования** явилось сопоставление клинико-иммунологических показателей в разные периоды НС.

**Материал и методы.** Нами было обследовано 98 больных с уточненным диагнозом «Нейросифилис» (НС). Из них 52 (53,1%) пациента были с ранними проявлениями - 1 группа и 46 (46,9%) больных с поздними проявлениями патологии нервной системы - 2 группа. Средний возраст составил  $38,9 \pm 2,5$  лет. Проводилось клиническое и иммунологическое обследования пациентов и сопоставление полученных результатов. Иммунологическое исследование, которое состояло из определения антител к фосфолипидам, (в частности исследовались антитела к кардиолипину (КЛ)), к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО-а) проводилось с целью уточнения патофизиологических механизмов течения нейросифилиса. Антитела к фосфолипидам являются маркерами эндотелиального повреждения или отражают наличие воспалительных изменений в сосудистой стенке [2,12,15]. ФНО-а - провоспалительный цитокин, активно участвующий в регуляции межклеточного взаимодействия. Главным источником ФНО-а являются макрофаги, полиморфноядерные 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 [5].

Антитела к основному белку миелина (ОБМ), определялись методом иммуноферментного анализа, при котором происходило специфическое взаимодействие ОБМ, сорбированного на планшете, с антителами к ОБМ, содержащимися в СМЖ.

Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы аналогичного пола и возраста (15 человек).

**Результаты и обсуждение.** Клинико-неврологические проявления разных периодов НС отличались по неврологическому дефициту и были представлены преимущественно церебро-васкулярной недостаточностью и церебральной симптоматикой. С учетом субъективных и объективных неврологических проявлений при ранней патологии нервной системы при НС, были выделены следующие неврологические синдромы: -синдром вегето-сосудистой дистонии (ВСД); -синдром рассеянной неврологической микросимптоматики (РНМС); -синдром

очагового поражения головного мозга (ОПГМ); -синдром поражения мозговых оболочек (менингеальный синдром) и их сочетания.

Проведенное исследование позволило выявить, что при ранних неврологических симптомах при НС доминировали проявления сосудистой недостаточности, преимущественно с субъективной неврологической симптоматикой. Большинство больных данной группы предъявляли жалобы на диффузные головные боли без четкой локализации; в 4 (7,7%) случаях головные боли сопровождались ангицефалгическими пароксизмами. Больные часто отмечали эмоциональную неустойчивость со склонностью к депрессии или немотивированной раздражительности. Среди других субъективных жалоб наиболее часто были отмечены: быстрая утомляемость, нарушение сна, общая слабость, периодическое онемение конечностей, нарушение зрения, снижения слуха, повышенная потливость. Аналогичные проявления были отмечены и другими авторами [7,8,9,10,14]. Данный полиморфизм жалоб больных можно расценивать как заинтересованность различных структур и уровней ЦНС. Нельзя не отметить, что больные этой группы в 34% случаев отмечали мнестические нарушения на текущие события разной степени выраженности, что нашло объективное отражение в психодиагностическом тестировании в рамках параллельного исследования.

Течение отдаленных неврологических проявлений (2я группа) при нейросифилисе на ряду с субъективными жалобами, чаще были представлены объективными неврологическими нарушениями в виде недостаточности черепной иннервации (глазодвигательных нарушений, невротией лицевого, невралгией тройничного нервов). В 5-и случаях было отмечено поражение VIII пары в виде диссоциации костной и воздушной проводимости. Пирамидная недостаточность носила характер нестойких изменений в виде оживления сухожильных и периостальных рефлексов с тенденцией к их быстрой истощаемости. В данной группе больных чаще были отмечены менингеальные знаки в виде элементов ригидности затылочных мышц наряду с диффузными головными болями, светобоязнью. У обследуемых пациентов данной группы наблюдались не грубые вестибулярные и стаатоатактические расстройства. Необходимо отметить, что больные с поздними проявлениями патологии нервной системы при нейросифилисе чаще, чем больные первой группы в 73% случаев предъявляли жалобы на забывчивость, снижение концентрации внимания и памяти, что, несомненно, является важным критерием качества жизни больного.

Иммунологические исследования у 47 пациентов с нейросифилисом позволили выявить достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение иммунологических показателей по сравнению с показателями контрольной группы. Так антитела к фосфолипидам в сыворотке крови составило 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 кардиолипину в зависимости от пола и возраста не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). Изучение содержания антител к кардиолипину в зависимости от длительности заболевания составило: первая группа (ранние проявления) -  $0,2981 \pm 0,052$  ед. ОП, во второй группе (поздние проявления) -  $0,3977 \pm 0,041$  ед. ОП. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень антител к кардиолипину у пациентов второй группы достоверно выше уровня антител у больных с ранними проявлениями ( $p < 0,05$ ), что может указывать на повреждение сосудистого эндотелия, возникающего при нейросифилисе, степень которого увеличивается со степенью тяжести патологии нервной системы.

При проведении клинико-иммунологического анализа было выявлено, что высокий уровень антител к кардиолипину был определен у больных с синдромом рассеянной церебральной микросимптоматики, а наименьшее их содержание обнаружено у пациентов с синдромом вегетативной дистонии. У больных с поздними проявлениями НС наибольший уровень антител к кардиолипину выявлен у больных с синдромом очагового поражения головного мозга. Необходимо отметить, что разница по уровню антител к кардиолипину между группами была достоверной ( $p < 0,05$ ). Наименьшее же содержание антител к КЛ тоже обнаружено у пациентов при синдроме вегетативно-сосудистой дистонии.

Нейроны и микроглиальные клетки способны продуцировать ФНО-а и экспрессировать м-РНК при ишемии мозга [5]. При сравнении показателей про-воспалительных цитокинов между первой и второй группой было обнаружено, что у пациентов, с поздними проявлениями (вторая группа), содержание ФНО-а достоверно выше, чем у пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ). Соответственно показатели ФНО-а в сыворотке крови первой группы -  $14,381 \pm 2,1$  пг/мл, второй группы -  $18,576 \pm 1,9$  пг/мл.

Клинико-иммунологический анализ содержания ФНО-альфа выявил, что наиболее высокие уровни данного фактора наблюдаются при синдроме рассеянной церебральной микросимптоматики ( $17,633 \pm 0,61$  пг/мл) и очаговом поражении головного мозга ( $14,532 \pm 0,57$  пг/мл). Низкий уровень ФНО-а был отмечен при синдроме вегетативно-сосудистой дистонии ( $13,944 \pm 0,56$  пг/мл), у пациентов первой группы. У больных второй группы наиболее высокий уровень противоспалительных цитокинов обнаружен при синдроме очагового поражения головного мозга ( $19,649 \pm 0,49$  пг/мл), низкий - при синдроме вегетативной дисфункции ( $14,133 \pm 0,55$  пг/мл). Разница по уровню ФНО-а между этими синдромами достоверна ( $p < 0,05$ ). Исследование показало, что уровень ФНО-а находится в прямой зависимости от длительности заболевания.

Клинико-иммунологическое сопоставление количества антител показало, что у больных с нейросифилисом имеют место повышение антител к кардиолипину 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 кардиолипину и ФНО-а достоверно выше, чем при ранних проявлениях патологии нервной системы при НС. Сравнительный анализ иммунологических показателей и неврологических

синдромов позволил выявить определенную закономерность: чем выше содержание противовоспалительных цитокинов и антител (АТ) к кардиолипину в сыворотке крови, тем выраженнее патология нервной системы. О наличии в нервной ткани аутоиммунного процесса, можно судить по уровню антител к основному белку миелина (ОБМ). Миелин в центральной нервной системе представляет собой продукт активной деятельности олигодендроцитов и представляет собой белково-липидную мембрану клетки, которая содержит 23% белка, около 1/3 которого составляет основной белок, поддерживающий стабильность миелина. Основным белком является катионным белком, в нем много содержится аргинина, лизина и гистидина и отсутствует сульфгидрильная группа. Так как основной белок чувствителен к действию протеинкиназы, он первым извлекается из миелина, нарушая его структуру, и начиная этим процесс демиелинизации.

Основным белком миелина является наиболее иммуногенным и на него направлены многие аутоиммунные реакции [1,43]. У больных с патологией центральной нервной системы при НС (16 человек) отмечалось увеличение содержания антител к ОБМ в ЦСЖ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц того же возраста и уровень антител к ОБМ в контрольной группе составил  $0,054 \pm 0,01$  ед.ОП. Содержание АТ к ОБМ в первой группе составило  $0,068 \pm 0,01$  ед.ОП. Во второй группе этот показатель равнялся  $0,102 \pm 0,01$  ед.ОП.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что одним из факторов, приводящих к формированию неврологической патологии при нейролюйозе являются аутоиммунные реакции, степень выраженности которых коррелирует с неврологическим дефицитом.

**Полученные результаты** позволяют сделать следующие выводы:

1. При ранних формах НС преобладает сосудистая недостаточность в сочетании с субъективной неврологической симптоматикой.
  2. При поздних формах НС чаще выявлялось недостаточность черепной иннервации (глазодвигательные нарушения, невралгия лицевого, невралгия тройничного нервов).
  3. Количество антител к фосфолипидам в основной группе превысило аналогичный показатель в контрольной.
  4. Значимых различий по количеству антител к кардиолипину в зависимости от пола и возраста в обеих опытных группах не обнаружено.
  5. При поздних формах НС количество антикардиолипидных антител значительно превышало этот показатель относительно ранних форм НС.
- Наибольший уровень ФНО-а наблюдается при синдроме рассеянной церебральной симптоматике и очаговом напряжении головного мозга.
6. Количество АТ к ОБМ возрастает пропорционально длительности течения НС.

В заключении можно сказать, что при комплексном, углубленном подходе к изучению неврологических, иммунологических процессов при НС, результаты позволяют разработать объективные критерии этой патологии, что может повысить процент выявляемости больных с различными проявлениями патологии нервной системы при НС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М.М. Герасимова, И.А. Кудрявцев Клинические аспекты цереброваскулярного нейросифилиса.// Ж. Губернские медицинские вестн. -2000. -№4 С. 25-26.
2. Д.В. Заславский Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, как медико-социальная, клиническая и организационная проблема регионального здравоохранения (на примере Ленинградской области).афтореф. докт. мед. наук., С.-Пб. 2008г.- 39с.
3. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Под редакцией А. В. Самцова, СПб. 2006. - 126с.
4. R.D. Adams, M.Victor, A.H. Ropper . Principles of Neurology.// 6-th Ed. -New York, 1997. - №6. - P. 722-728.
5. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 4.
6. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 4.
7. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 4.
8. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 4.
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 4.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 4.
11. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 4.
12. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 4.
13. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 4.
14. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 1999. Т. 2. № 4.
15. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 12.
16. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 12.
17. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 12.
18. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 12.
19. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 12.
20. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 12.
21. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 12.

22. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 12.  
23. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 1.

**CLINIC – IMMUNOLOGICAL COMPARISONS IN THE EARLY AND LATE SEASONS NEUROSYPHILIS**

*Kaziev A.H., Gochiaeva M.C., Karpov S.M., Kubrin E.A.*

**Stavropol state medical academy, department of microbiology, virusology and immunology.**

98 patients with the specified diagnosis "Neurosyphilis" are surveyed. Among them 52 (53,1 %) patients with early displays - 1 group and 46 (46,9 %) with late displays of a pathology of nervous system - 2 group. It has been spent, immunology research which consisted antibodies to cardiolypyn, and the factor necrosys a tumour-alpha in blood whey and research of the basic protein of a myelin in Cerebrospinal fluid. The autoimmune processes descending at Neurosyphilis are taped the neurologic deficiency is more appreciably taped, that specifies in processes demyelinating in structures CNS.

Key words: Neurosyphilis, immunology researches.