

ID: 2015-03-23-R-5276

Обзор

Малеина А.Ю.

Методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с поражением нервной системы при сифилисе*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России*

Ключевые слова: сифилис, нейросифилис, офтальмосифилис, сифилитическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, деменция, нейропсихологическое тестирование, электроретинография

Поражение нервной системы при сифилисе характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, в том числе когнитивными нарушениями (КН). Под КН понимают ухудшение, по сравнению с индивидуальной нормой, одной или нескольких из следующих высших корковых функций: восприятие (гнозис), память, праксис, речь, управляющих функций [28].

У пациентов с нейросифилисом (НС), вопреки общепринятому мнению, наряду с деменцией, как наиболее социально-значимым нарушением в спектре расстройств когнитивной сферы, преимущественно в структуре сифилитической энцефалопатии (СЭ) [2-8, 18], во многих случаях, встречаются и более легкие (недементные) когнитивные нарушения [19]. Согласно дефиниции (Charles DeCarli, 2003), к недементным когнитивным нарушениям (НДКН) относят КН без нарушения памяти (неамнестические КН) и умеренные когнитивные нарушения (УКР), при которых нарушается только память. Изолированное снижение памяти и когнитивные нарушения без снижения памяти, ассоциированные с цереброваскулярной патологией, имеют различное происхождение, но относятся к категории НДКН [29]. При этом, легкие КН при НС могут диагностироваться уже на ранней стадии заболевания в структуре симптомов поражения нервной системы при менингovasкулярной и паренхиматозной формах НС [2, 13, 20-22, 24, 25].

Несмотря на кажущуюся «непримечательность», в настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа случаев НС с симптомами [17]. Все чаще в литературе встречаются описания случаев НС с когнитивной дисфункцией на фоне остро возникших психозов [31-33], эпилептических приступов [34], нарушений мозгового кровообращения [35]. В дебюте НС когнитивная дисфункция встречается в 33-86% всех случаев. При этом в 7-24% случаев НС протекает с изолированным развитием КН вследствие острого развития инсульта, локализованного, преимущественно в средней мозговой артерии [36]. На поздней стадии НС когнитивная дисфункция различной степени является диагностическим критерием формы заболевания.

Трудность диагностики КН при НС во многом связана с «фенокопией» симптомов других болезней: внутречерепное объемное образование, психоз при болезни БАС, компрессии спинного мозга или поперечном миелите и др. [30]. Вследствие патоморфоза НС [17], частота случаев паренхиматозных форм снизилась, а менингovasкулярных форм – увеличилась. МВС может стать причиной сосудистой деменции, а инфаркт мозга, является частным случаем «сосудистой причины» развития КН при НС [9, 43].

В настоящее время среди манифестных форм НС представлен, преимущественно, менингovasкулярный (мезенхимальный) сифилис (МВС) [1-4]. Вследствие васкулита КН при НС могут развиваться как в структуре повторных инсультов (при форме Гюбнера), так и в структуре рассеянной неврологической симптоматики при СЭ (форма Ниссля—Альцгеймера) [44]. Наиболее часто поражение нервной системы при МВС возникает за счет сифилитического воспаления артерий крупного и среднего калибра (артериит Гюбнера) [10]. Это приводит к возникновению церебральных инфарктов мозга в бассейне кровоснабжения пораженной артерии, чаще большой леготоменингеальной артерии ветвей базиллярной артерии. Но нередко симптомы могут развиваться медленно, в течение нескольких лет, что связано с постепенным нарастанием воспалительных изменений сосудистой стенки. В этом случае формируется вторичная ишемия и инфаркт головного мозга [9, 11, 12]. Реже возникает поражение сосудов мелкого калибра (артериит Ниссля – Альцгеймера), что приводит к формированию сифилитической энцефалопатии (СЭ) [10, 13, 14]. СЭ обычно возникает на поздних стадиях нейросифилиса (10 лет и более от момента заражения) (Stokes et al., 1944), прогрессирует, несмотря на лечение с тенденцией к формированию деменции [11, 15]. Отмечено, что у пациентов с СЭ, по сравнению с пациентами с мезенхимными формами НС, когнитивный дефицит нарушен в большей степени. При СЭ, по данным Putnam T. (1939), наряду с поражением мелких капилляров и венул, ведущую роль в развитии КН отводят дегенеративно-дистрофическим процессам в ткани мозга, связанные с присутствием в ней возбудителя [16, 17]. Однако согласно мнению ряда авторов, клинические симптомы НС проявляются, преимущественно, как сочетание менингovasкулярной и паренхиматозной форм (сифилитическая энцефалопатия, миелопатия, сифилитическая атрофия зрительных нервов, кохлеовестибулопатия) [9, 10].

КН, индуцированные БТ, определяют форму НС и степенью активности патологического процесса. Согласно данным исследований при оценке когнитивного статуса по шкале MMSE у пациентов с ранним НС (асимптомный и острый менингеальный сифилис) в 48% случаев выявляются УКР, в 17% случаев – легкая деменция. При проведении FAB теста выявлены умеренные когнитивные нарушения в 56% случаев, деменция легкой степени – в 13% случаев [40]. При позднем НС (преимущественно при СЭ и МВС), расстройства когнитивных функций встречаются в 39,5% случаев, реже – расстройства эмоционально-волевой сферы (28,9%) и изолированное нарушения памяти (23,7%) [22, 41, 42]. Таким образом, КН при НС могут возникнуть на любой стадии заболевания, как на ранней так и поздней стадиях (менингovasкулярный НС, СЭ, спинная сухотка) [22, 42]. При этом важно представлять возможные причины развития КН, поэтому КН при НС оправданно рассматривать в структуре характера течения неврологического дефицита.

Когнитивные нарушения при НС характеризуются сложностью дифференциальной диагностики (в том числе с деменцией альцгеймеровского типа). Тяжесть клинических проявлений обусловлена социальной дезадаптацией (стойкой инвалидизацией) и высокой частотой летального исхода [47]. В связи с этим, возникает необходимость комплексной оценки клинико-лабораторных нарушений и совершенствования алгоритма исследования нервной системы при сифилисе [45, 46, 17].

Безусловно, выявление КН у пациентов с сифилисом без неврологических нарушений, позволит заподозрить НС [21]. Не менее значимым остается вопрос дифференциального диагноза между МВС и СЭ на ранней стадии НС [17, 48]. Это имеет прогностическую ценность, поскольку если воспалительный процесс (при МВС) является основной причиной церебральной дисфункции, то на фоне этиотропной терапии, возможно ее восстановление, тогда как КН при сочетании воспалительных

процессов (при МВС) и структурного повреждения нейронов головного мозга БТ (при СЭ), даже при купировании воспалительного процесса, не будут полностью восстановлены [49].

Следует отметить, что КН необходимо дифференцировать с широким спектром причин сосудистого поражения головного мозга неспецифической этиологии, в частности с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН). Церебральная амилоидная ангиопатия является важным фактором риска развития как БА, микроинфарктов, микрогеморрагий, макрогеморрагий головного мозга, так и СКН [37]. У пациентов старшего возраста КН так же связаны с нарушениями дегенерацией белого вещества мозга и первичной васкулопатией (артериолосклероз/липогиалиноз, атеросклероз, церебральная амилоидная ангиопатия, церебральные микрогеморрагии).

Отмечено, что у пациентов с МВС, когнитивные нарушения часто ассоциированы с острым сосудистым поражением головного мозга. Согласно критериям диагностики, выявление очаговых нарушений в головном мозге с помощью радиологических признаков не доказывает их причастность к когнитивному дефициту [18], поскольку наряду с сосудистыми нарушениями, НС может сочетаться с другими заболеваниями, в частности, с нейродегенеративным (ДЭ, БА и др.). Так, в исследовании Baris Topcular, Mesude Ozerden et al., (2014), при сравнительной оценке когнитивных функций у пациентов с НС и БА оказалось, что у пациентов с НС было выявлено преобладание нарушения внимания, тогда как у пациентов с БА – зрительно-пространственной функции. При этом у пациентов с НС в большей степени представлены психические нарушения. По данным радиологического исследования у всех пациентов были выявлены атрофия в медиальной области височной доли, однако в большей степени – у пациентов с ранней формой БА [64].

Для диагностики КН применяются различные методики нейропсихологического тестирования. Важно проводить индивидуальную оценку нейропсихологического профиля пациентов с учетом жалоб, выявленных неврологических нарушений, особенностей течения заболевания. При этом требуется выявление диагностических признаков НС, подтверждающие причину КН, отличные от симптомов других заболеваний. Основными нейропсихологическими характеристиками при НС, чаще всего, являются нарушения регуляции произвольной деятельности, пространственного и других видов праксиса, гнозиса и нарушения памяти [50]. С учетом характера поражения когнитивных функций, National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Canadian Stroke Network в 2006, рекомендовал методику нейропсихологического тестирования, которая в достаточной мере позволяет оценить когнитивные нарушения у пациентов с НС. Исследование включает тест называния животных, тест на фонетическую активность, тест шифровка (субтест Векслера), тест на запоминание слов, тест для оценки уровня депрессии, MMSE, Trail Making Test-Part A, Trail Making Test-Part B [37]. С учетом характера поражения ЦНС всем пациентам с поздним НС рекомендовано проведение FAB-теста для выявления КН, преимущественно лобного типа [22].

Согласно рекомендациям отечественного автора, Левина О.С., 2010, возможно проведение ступенчатой оценки КН: для выявления грубых расстройств когнитивной сферы применяется скрининговый метод (тест рисования часов, тест на речевую активность и тест на зрительную память) с последующим детальным исследованием выявленных нарушений [18].

О когнитивных нарушениях при НС, связанных с органическим поражением головного мозга, могут свидетельствовать инструментальные методы исследования церебральных сосудов (дуплексное сканирование (ДС), магнитно-резонансная ангиография (МРА)), паренхимы мозга магнитно-резонансная томография (МРТ) и структуры сетчатки глаза (оптическая когерентная томография (ОКТ), электрофизиологическими изменениями сетчатки).

Многие авторы указывают на необходимость исследования головного мозга с помощью МРТ у пациентов с НС, особенно в случаях церебральной васкуляты, поздних форм заболевания. В ряде случаев она позволяет решить вопрос дифференциальной диагностики и определить тактику лечения [4, 6, 9, 27].

Органическое поражение головного мозга по данным методов нейровизуализации у пациентов с МВС косвенно может свидетельствовать о наличии когнитивных расстройств [51]. Нейровизуализационные изменения при НС можно разделить на следующие группы: недостаточность мозгового кровообращения, участки ишемического повреждения головного мозга (наиболее частое нарушение, Spitzer et al., 2005), геморрагии (внутричерепные и субарахноидальные), стеноз сосудов, не связанный с атеросклерозом, утолщение сосудистой стенки при введении контрастного вещества (Küker, 2007). Наиболее частые изменения по данным МРТ при НС: гиподенсивный сигнал в режиме T1, гиперденсивный сигнал в режиме T2, перифокальный отек, изоденсивные изменения в режиме T1 и T2, церебральные инфаркты, артериит, неспецифическое поражение белого вещества, включая лобно-височные доли, гиппокамп и перивентрикулярную область, гуммы, повышенный сигнал в режимах T2, FLAIR и диффузно-взвешенном изображении (ДВИ) (для раннего обнаружения гуммозных изменений) в области билатеральных отделов коры головного мозга, включая гиппокамп и миндалевидное тело, расширение желудочков. Наиболее значимыми МР феноменами, ассоциированными с НС, считаются атрофия, поражение белого вещества, церебральные инфаркты, усиление контраста средних тонов, отек вещества мозга (Fadil et al. 2006, Fragen et al. 2009, Peng et al. 2008, Yu et al. 2010, Yao et al. 2012, Primavera et al. 1998, LoVecchio 1995, Heald et al. 1996, Brightbill et al. 1995, Bash et al. 2001, Jeong et al. 2009). Однако отсутствие патологических изменений по данным МРТ головного мозга у пациентов с НС не исключает заболевание (Fadil et al. 2006, Fragen et al. 2009, Yu et al. 2010, Yao et al. 2012, LoVecchio 1995, Heald et al. 1996, Bash et al. 2001, Jeong et al. 2009) [52].

Клинические признаки мультиинфарктной деменции при МВС подтверждаются множественными постинсультными очагами на МРТ [9, 13, 51]. Однако, несмотря на подтверждение КН с помощью методов нейровизуализации, до настоящего времени, остается нерешенным вопрос, какой процесс является ведущим в развитии когнитивных нарушений. По некоторым данным когнитивные расстройства возникают при поражении белого вещества мозга только после возникновения сосудистого компонента с включением инфаркта мозга [15]. При этом установлено, что повреждение сосудов мелкого калибра головного мозга связано с патологией сосудов крупного калибра (утолщением слоя интима-медиа сонной артерии и уплотнением аорты). Уплотнение аорты является маркером кардиоартериальной патологии независимо от толщины слоя интима-медиа сонной артерии. Доказано сочетанное поражение артерий крупного и мелкого калибра у пациентов с гипертонической болезнью. При этом результаты неинвазивных методов исследования крупных и мелких сосудов могут нести независимую прогностическую ценность в оценке СКН и деменции. Данные инструментальных методов обследования позволяют определить степень участия каждой пораженной артерии в развитии различных типов деменции (сосудистой деменции и БА) [14].

Для МВС отсутствуют характерные изменения головного мозга по данным МРТ. В 43% случаев выявляются неспецифические изменения, такие как кортикальные и субкортикальные инфаркты мозга. У пациентов с МВС васкулит поражает, преимущественно, артерии среднего и мелкого калибра. Наиболее часто поражаются средняя мозговая артерия и ветви основной артерии (Holland et al., 1986) [52]. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) наиболее чувствительный (достигает 100%) метод в диагностике поражения сосудов, преимущественно крупных артерий (артериит Такаюсу, узелковый полиартериит), разрешающая способность аппарата в оценке поражения сосудов среднего и мелкого калибра – недостаточна [53]. При этом отсутствие изменений на МРА не исключает наличия васкулита (Kraemer & Berlit 2009, Harris et al. 1994, Calabrese et al. 1997, Aviv et al. 2006). В дебюте заболевания нейрососудистые изменения обычно проявляются в виде фокальных очагов повышенного сигнала в области мозговых оболочек, вещества мозга. Они могут быть расположены в различных участках головного мозга, включая субкортикальное белое вещество и срединные структуры мозга, или серое вещество с участками ишемического или геморрагического инфаркта мозга. Так же возможно расширение субарахноидального пространства признаков менингита и артериита. О церебральном васкулите так же свидетельствуют множественные участки инфаркта мозга в различных сосудистых бассейнах (Küker 2007). У пациентов с СЭ по данным МРТ головного мозга в 65% случаев выявляется атрофия коры головного мозга, преимущественно лобно-височной области с умеренным поражением центральной и задней областей, очаги повышенной интенсивности сигнала в режиме FLAIR, диффузное перивентрикулярное поражение белого вещества (Ganti et al., 1981; Zifko et al., 1996; Rinkel et al., 1997; Godt et al., 1979; Zifko et al., 1996). Так же характерны гиперденсивные в T2 режиме изменения в мезотемпоральной области, расширение желудочков, гиподенсивные в T2 режиме изменения в области бледного шара, скорлупы, головки хвостатого тела и таламуса. Патогномоничными МРТ признаками для СЭ являются двусторонняя атрофия лобно-височных, теменных отделов коры головного мозга [17, 54, 55].

Таким образом, очаговые изменения по данным МРТ являются неспецифическими для ранних и поздних форм НС, и используются, преимущественно, для диагностики осложнений НС, в частности внутримозгового кровоизлияния [4, 21]. К тому же, при МВС возникновение очаговых симптомов не отличается по механизму и происхождению от аналогичного сосудистого поражения (васкулита) другой этиологии (Алифирова В.М., Валикова Т.А., Федорова И.М., 2002). МРТ имеет недостаточную чувствительность для выявления ранних сосудистых проявлений НС, в случаях латентного, бессимптомного течения НС (Berger W. et al., 1992; Uemura K. et al., 1995).

Однако установлено, что при некоторых формах НС, в частности, у пациентов с СЭ, выявленный когнитивный дефицит коррелирует с изменениями по данным МРТ головного мозга [73, 170]. При этом трудность диагностики НС обусловлена сходством радиологических проявлений с БА. Так по данным МРТ у пациентов с НС выявляются патогномоничные для БА маркеры: атрофия и глиоз гиппокампальной области с двух сторон [56, 57].

В диагностике МВС, изменение церебрального сосудистого аппарата является существенным критерием, поскольку при этой форме НС ведущим является мезенхимальное поражение. При МВС поражение сосудов головы протекает по типу церебрального васкулита [65]. Вторичный васкулит, ассоциированный с НС, развивается по трем механизмам: внедрение возбудителя в сосудистую стенку, отложения иммунных комплексов и вторичная криоглобулинемия. При васкулите повреждаются сосуды мелкого калибра пенетрирующих ветвей, приводя в 40% случаев к ишемическим инфарктам в глубоких отделах мозга, реже – к субарахноидальным кровоизлияниям [66]. Для диагностики васкулита церебральных сосудов крупного калибра и внечерепных сосудов при МВС, «золотым стандартом» является церебральная ангиография (ЦА) и гистологическое исследование. При помощи ЦА возможно выявление мультифокальных участков сужения артерий, клинически они проявляются прогрессирующей сосудистой недостаточностью с развитием инфаркта мозга в бассейне только одного сосудистого русла [67]. Однако ЦА не является рутинным методом исследования в неврологии и, в большинстве случаев, применяется для уточнения локализации пораженного участка мозга. К тому же, по данным Cloft HJ et al. 1999, в 1/3 случаев результаты ЦА – ошибочны [68].

Все чаще для оценки характера повреждения сосудистой стенки применяют неинвазивные методы исследования [69, 70]. Наиболее информативными считаются МРА и дуплексное сканирование (ДС) церебральных и шейных сосудов [71]. Данные методы информативны как в период относительного благополучия [70], так и в ранний период острого развития неврологического дефицита заболевания (в случае развития осложнений при НС). У пациентов с неотложными состояниями при раннем НС с помощью ДС возможна диагностика ОНМК и менингита [76]. ДС позволяет оценить не только степень и гемодинамическую значимость стеноза просвета сосуда, но и структурные изменения сосудистой стенки, бляшки (возможную эмболо-генность), пути и достаточность коллатерального кровообращения, регистрацию эмболов, адекватность компенсаторных резервов [70, 72, 73].

Отмечено, что уже на ранней стадии НС методом транскраниальной доплерографии часто выявляются существенные нарушения мозгового кровообращения, как в каротидном, так и вертебробазиллярном бассейне. При менингеальной форме НС и, в большей степени, у пациентов с ишемическим инфарктом головного мозга, выявлено умеренное нелокализованное снижение скорости линейного кровотока, увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления, снижение церебрального и коллатерального резерва [74]. В случае геморрагического инсульта преимущественная акцентуация указанных нарушений зарегистрирована в зоне пораженного полушария. При этом положительный анамнез в отношении ранней специфической терапии при сифилисе коррелировал с негрубыми изменениями, выявляемые с помощью транскраниальной доплерографией, тогда как более выраженные нарушения выявлялись у пациентов без терапии [74].

Согласно другим данным, линейная скорость кровотока, преимущественно в бассейне общей сонной артерии увеличивалась, в том числе, за счет уменьшения диаметра просвета сосуда (за счет утолщения КИМ, спазма, стеноза интракраниальных артерий). Установлено, что состояние сосудистой стенки (нарушение дифференцировки стенок сонных артерий на слои и явления спазма (стеноза) интракраниальных артерий) зависит от длительности НС и от возраста пациентов, при этом показатели церебральной гемодинамики больных менингитоваскулярным, васкулярным и паренхиматозным НС достоверно не отличались [44].

У пациентов с сифилисом без неврологических нарушений, изменение скорости кровотока в средней мозговой артерии по данным ДС, может косвенно свидетельствовать о мезенхимально-сосудистой реакции в ЦНС. Это является показанием для проведения люмбальной пункции. ДС позволяет с высокой долей вероятности подтвердить или опровергнуть признаки васкулопатии, церебральных гемодинамических изменений, характерных для НС и может применяться для скрининговой ранней диагностики НС. При этом изолированное изменение сосудов как по данным ДС, так и МРА и ЦА не следует трактовать как

васкулит, поскольку для диагноза васкулита необходимо гистологическое подтверждение. ДС позволяет обнаружить признаки васкулопатии. К тому же ангиографические изменения при МВС включают артериит и атероматозный стеноз, и в ряде случаев их отличия вызывают затруднения [75]. Таким образом, ДС необходимо проводить пациентам с МВС для оценки состояния церебральных сосудов. При обнаружении изменений сосудов необходимо исследование системы гемостаза, аутоиммунных антител и т.д.

В диагностике НС при НС задачей лабораторных методов исследования является – не только подтверждение этиологии заболевания, но и оценка степени активности патологического процесса. Проводится комплексный анализ крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на сифилис, поскольку в настоящее время не существует ни одного самостоятельного лабораторного метода для верификации НС [58]. К значимым тестам в диагностике НС относят тесты – ЦСЖ-VDRL (Venereal Disease Research Laboratory – аналог отечественного нетрепонеменного теста микрореакции преципитации (МРП) с ЦСЖ), подсчет количества лимфоцитов и уровня белка в ЦСЖ [58, 59, 60, 61]. Нетрепонеменные тесты направлены на обнаружение IgM и IgG к кардиолипиновому аутоантигену, имеющему перекрест с антигеном БТ. Классические изменения в ЦСЖ при НС – позитивный тест ЦСЖ-VDRL, плеоцитоз и увеличение уровня белка [1]. Индекс IgG в ЦСЖ (отношение количества иммуноглобулинов в ЦСЖ и сывортке пациента методом выявления олигоклональных IgM и IgG) используется для оценки терапии НС, в том числе паренхиматозных форм [62]. Снижение концентрации антител-реагинов и клеток в ЦСЖ после адекватной терапии сифилиса свидетельствует об эффективности терапии [60], при этом уровень белка может быть высоким еще в течение нескольких лет.

Однако в ряде случаев в диагностике НС возможна клиничко-лабораторная диссоциация: выявление нормальных значений всех показателей в ЦСЖ при наличии клинических проявлений НС, и наоборот – лабораторное подтверждение диагноза может быть единственным показателем поражения ЦНС (например, при асимптомном менингите) [62, 63]. По данным литературы, анализ ЦСЖ-VDRL у пациентов с НС, несмотря на высокую специфичность метода, отрицательный в 30% случаев, по некоторым данным – до 78% [119, 125]. Это обусловлено низкой чувствительностью метода, особенно при бессимптомном НС. В некоторых случаях выявляются ложноположительные результаты ЦСЖ-VDRL теста, чаще всего из-за присутствия в СМЖ форменных элементов крови [32, 60, 63]. В случае отрицательного результата ЦСЖ-VDRL теста и положительного трепонеменного теста, в диагностике НС значимым является обнаружение в ЦСЖ плеоцитоза (>5 клеток/мм³), повышенного уровня белка (45-200 mg/dL) и уровня ЦСЖ-IgG [11].

Клеточный и белковый состав ЦСЖ у пациентов с НС коррелирует с формой и стадией заболевания. Так, в ранний период МВС уровень лимфоцитов часто повышен, а в позднюю стадию паренхиматозной формы НС – в большинстве случаев этот показатель в пределах нормы. При СЭ анализ ЦСЖ ассоциирован с плеоцитозом в 66%, повышением уровня белка – в 85,5% и уровнем глобулинов – в 95% случаев [63]. Активность патологического процесса при НС в ряде случаев коррелирует с изменениями в ЦСЖ. Так, в 11,3% случаев у пациентов с поздней формой НС диагностически значимым является снижение уровня глюкозы (гипогликозахия) [22].

Согласно работам Roberts M.C., Emsley R.A. (1995), лабораторные показатели ЦСЖ, а именно уровень цитоза, белка, IgG и результатами VDRL (Venereal Disease Research laboratory) в динамике коррелируют с изменениями когнитивных функций по шкале MMSE. Однако Jong Woo Lee, в 2005 году представил случай пациента с НС с грубыми когнитивными нарушениями в дебюте заболевания, при этом многократные исследования ликвора – VDRL, FTA-Abs были отрицательными, диагноз был верифицирован только с помощью биопсии ткани головного мозга [64]. Этот феномен обусловлен снижением проницаемости ГЭБ на поздних формах НС, поэтому серологические реакции в ЦСЖ не являются абсолютным диагностическим тестом, ложноотрицательные случаи встречаются у 43,8% больных [22]. Подобные наблюдения отмечают отечественные авторы [1, 22, 24, 25].

В случае очевидного несоответствия клинических проявлений заболевания и результатов лабораторной диагностики (низкая клеточная реакция в активную стадию НС, отсутствие плеоцитоза в дебюте НС, сохраняющийся выраженный лимфоцитоз в ликворе в течение месяца) необходимо исключать сочетанную патологию ЦНС (БА и другие деменции, ВИЧ-инфекция, метаболические и обменные нарушения, системный васкулит и др.).

Согласно исследованиям Christina M. Marra и соавт. (2004), результаты лабораторной диагностики НС в большинстве случаев, не оказывает драматическую роль в верификации точного диагноза. Наиболее надежный метод, по мнению авторов – выявление специфических изменений со стороны органов зрения и слуха [76].

У пациентов с неуточненной и скрытой формах НС для объективной оценки состояния центральной нервной системы и зрительного анализатора, рекомендовано проведение анализа топографии ДЗН с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), регистрации паттерна электроретинограммы (ЭРГ) [79]. ОКТ значительно превышает разрешающую способность признанных клинических методов визуализации, таких как УЗИ, МРТ и КТ и позволяет визуализировать структуру ткани глаза (сетчатку, роговицу, радужку, хрусталик, угол передней камеры) в режиме реального времени *in situ* без необходимости проведения биопсии и гистопатологии [80, 81]. По данным Siger M, Dziegielewski K, Jasek L et al, (2008), метод ОКТ позиционировался как «суррогатный маркер» атрофии мозга у пациентов с рассеянным склерозом без неврита зрительного нерва [82].

Выявлена взаимосвязь между толщиной слоя нервных волокон сетчатки и выраженностью дегенеративного процесса головного мозга [83]. Так у пациентов с Болезнью Альцгеймера (БА) на стадии легкой степени когнитивных нарушений (согласно классификации DSM-III) с помощью ОКТ регистрируется уменьшение толщины слоя нервных клеток, что свидетельствует о процессе демиелинизации. Наряду с этим отмечается изменение контура диска и экскавации. По данным Vincento Parisi, 2003, у пациентов с БА результаты исследования сетчатки с помощью ОКТ коррелируют с электрофизиологическими изменениями сетчатки, потенциалом электроретинограммы (ПЭРГ) [84]. Так, уменьшение толщины слоя волокон зрительного нерва происходит преимущественно, за счет аксонов сетчатки (М-клеток), чем рецептивных клеток с разветвленным дендритным деревом (Р-клетки). Выявлено увеличение латентного периода компонента зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), однако тест на определение критической частоты слияния мелькания с участием М-клеток, соответствует норме [85].

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) так же установлено, что толщина слоя нервных волокон сетчатки является достоверным маркером в оценке тяжести заболевания и атрофии нейронов головного мозга [86]. У пациентов с РС установлена корреляция между толщиной слоя нервных волокон и уровнем когнитивного дефицита на примере выполнения теста на

сопоставление символов и цифр. Однако у пациентов с острым невритом зрительного нерва, взаимосвязь между толщиной слоя нервных волокон, МРТ головного мозга и риском развития РС в ближайшие два года не установлена. Отмечено, что у пациентов на начальной стадии неврита зрительного нерва наиболее чувствительным оказался метод ЗВП, по сравнению с ОКТ [86].

Уменьшение толщины слоя нервных волокон так же могут быть обнаружены у пациентов с очаговыми неврологическими нарушениями при НС, и сосудистых расстройствах [79].

Исследованию сетчатки глаз у пациентов с НС посвящены отдельные работы. Так, согласно данным Нгуу V. Nguyen и соавт., 2013, установлено, что уменьшение толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с НС, может быть обнаружено с помощью ОКТ в случае атрофических изменений зрительного нерва на поздней стадии заболевания [87]. Среди пациентов с НС уменьшение толщины слоя нервных волокон диска зрительного нерва регистрируется в 66 % случаев [79]. Очевидно, что пациенты на поздней стадии НС имеют когнитивный дефицит, ассоциированный как с сосудистыми нарушениями, так и с атрофическими изменениями головного мозга.

Результаты ЭРГ на ранней стадии НС так же – неспецифические [88-90]. При этом отмечено, что изменения электрофизиологических показателей, свидетельствующие о патологии зрительных путей, не зависят от формы заболевания. При проведении ЭРГ обнаруживается снижение амплитуды волн в 70 % случаев, а уменьшение латентности волн ЗВП – в 23% случаев [79].

Таким образом, КН при нейросифилисе широко распространены во всем мире. Они характеризуются высокой инвалидизацией, тенденцией к прогрессированию до степени деменции, поздней выявляемостью. Кроме того, в последние годы наблюдается рост заболеваемости НС, в том числе лиц молодого возраста, что определяет социальную значимость заболевания. Отмечается тенденция к распространению скрытых форм сифилиса, увеличению частоты случаев серорезистентности, замедленной негативации, даже после адекватного лечения. Кроме того, сходство симптомов заболевания с другими нозологиями затрудняет верификацию диагноза.

Степень выраженности когнитивных нарушений при НС является «индикатором» активности патологического процесса, тяжести прогноза заболевания. В связи с этим возникает необходимость своевременной профилактики когнитивной дисфункции. Вместе с тем, до настоящего времени не определены основные предикторы заболевания, а существующие методы диагностики когнитивных нарушений (нейропсихологического тестирования), введенные в ежедневную практику врача, являются недостаточно чувствительными, специфичными.

В основе патогенеза когнитивных нарушений при нейросифилисе лежит поражение сосудов мелкого и крупного калибра и паренхимы головного мозга. В настоящее время применяются методы диагностики поражения головного мозга (дуплексное сканирование сосудов головного мозга, МРТ, ОКТ, электрофизиологическое исследование глаз), характеризующиеся высокой информативностью. Эти неинвазивные взаимодополняющие методы исследования обладают высокой достоверностью, широко применяются в неврологии и офтальмологии. Они позволяют выявить признаки поражения нервной системы (сосудов и паренхимы головного мозга, сочетанное поражение сетчатки глаза) при НС даже в случае асимптомного течения заболевания.

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения дополнительных методов исследования, наряду с нейропсихологическим тестированием, для детальной оценки когнитивного статуса у пациентов с НС. Однако имеются лишь единичные исследования диагностики когнитивных нарушений при нейросифилисе с использованием методов ОКТ, дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, большая часть из которых проведена на небольшом клиническом материале без комплексной оценки результатов инструментальных и лабораторных методов исследования. Не выработаны четкие показания, противопоказания к применению ОКТ, дуплексного сканирования сосудов головы и шеи у больных с КН при нейросифилисе, недостаточно изучены результаты исследований при различных формах нейросифилиса. Эти вопросы в настоящее время нуждаются в детальном исследовании.

Литература

1. Родиков М.В., Шпрах В.В. Нейросифилис. *Журнал неврологии и психиатрии* 2009; 109(2): 78-80.
2. Дамулин И.В., Яворская С.А., Нам Е.О. и др. Когнитивные и психические нарушения при нейросифилисе. *Неврол журн* 2006; (4): 36-41.
3. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Лосева О.К. и др. Нейросифилис с психическими и двигательными расстройствами - менинговаскулярный сифилис или прогрессивный паралич? *Неврол журн* 2003; (3): 29-33.
4. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Кравченя С.С. Ранний и поздний нейросифилис: история вопроса и современный взгляд на проблему. *Неврол журн* 2011; (6): 13-16.
5. Victor M., Popper A.H. Neurosyphilis. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. NY: McGraw Hill Companies, 2001: 762-768.
6. Hui-Lin Zhang, Li-Rong Lin, Gui-Li Liu et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology* 2013: 148-156.
7. Колоколов О.В., Шоломов И.И., Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Спинальная сухотка: современные особенности течения, возможности диагностики, терапии. *Клин неврол* 2010; (4): 32-34.
8. Белова А.И., Городничев П.В., Хрулев С.Е. и др. Случай прогрессивного паралича как проявление позднего нейросифилиса. *Журн неврол и психиат* 2013; (3): 80-84.
9. Larner A. J. Neuropsychological Neurology: The Neurocognitive Impairments of Neurological disorders. Cambridge University Press, 2013; 248 p.
10. Tramont E.C., Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Infectious diseases and their etiologic agents. PART III. 2010: 3035-3053.
11. Nitrini R., Brandão de Paiva A.R., Takada L.T., et al. Did you rule out neurosyphilis? *Dement Neuropsychol* 2010; (4): 338-345.
12. Merritt H.M., Adams R., Solomon H. Neurosyphilis. New York, 1946.
13. Дамулин И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях) Методическое пособие для врачей. Москва, 2009.
14. Miklossy J. Biology and neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 89 (3rd series). Canada, 2008.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Москва: МЕДпресс-информ, 2011.
16. Putnam T., Campbell A., Merritt H. Pathogenesis of the cortical atrophy observed in dementia paralytica. *ArchNeurolandPsychiat* 1937: 37-75.
17. Колоколов О. В. Поражение нервной системы у больных сифилисом: современный патоморфоз, диагностика и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013; 9 с.
18. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; (2): 16-21.

19. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека* 2013; (4-13).
20. Бичун Е.А., Чухловина М.Л., Заславский Д.В. и др. Особенности диагностики раннего нейросифилиса. *Современные проблемы науки и образования* 2014; (5). www.science-education.ru/119-15110 (дата обращения: 19.11.2014).
21. Васильева О.А. Особенности когнитивных нарушений у больных с поздними формами нейросифилиса: автореф. дис. ... к-та мед. наук. М., 2012; 14 с.
22. Родиков М.В. Поздний нейросифилис (клинико-эпидемиологическая характеристика, механизмы развития, оптимизация терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2009; 40 с.
23. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
24. Казиев А.Х., Карпов С.М., Кубрин Е.М. Показатели когнитивных функций мозга при нейросифилисе. *Практическая неврология и нейрореабилитация* 2010; (2): 43–45.
25. Родиков М.В., Шпрах В.В. Состояние когнитивного статуса у больных с поздним нейросифилисом. *Сибирский медицинский журнал* 2009; (7): 128–130.
26. Самцов А.В. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006; 125 с.
27. Дамулин И.В., Яворская С.А., Нам Е.О. и др. Когнитивные и психические нарушения при нейросифилисе. *Неврологический журнал* 2006; 11(4): 36–41.
28. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 13 с.
29. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology, and treatment. *The Lancet Neurology* 2003; (2): 15-21.
30. Одинак О.М., Попов А.К. Неврологические особенности течения нейросифилиса в современных условиях: автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2000; 28 с.
31. Gilad R., Lampl Y., Blumstein G., Dan M. Neurosyphilis: the reemergence of an historical disease. *IMAJ* 2007; 9: 117.
32. Timmermans M., Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1727–1730.
33. Antanas V., Krasauskaitė E., Urbonavičiūtė I. Meningovascular neurosyphilis: a report of stroke in a young adult. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(4): 282-285.
34. Yao Y., Huang E., Xie B., Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus. *Neurol Sci* 2012; 33: 99–102.
35. Chahine L.M., et al. The changing face of neurosyphilis. *International Journal of Stroke* 2011; 6: 136–143.
36. Costiniuk C.T., et al. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. *CMAJ* 2013; (6).
37. Esiri M.M., Wilcock G.K., Morris J.H., et al. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 749–753.
38. Lee D.Y., Fletcher E., Martinez O., et al. Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging. *Neurology* 2009; 73: 1722–1728.
39. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-374.
40. Бичун Е.А., Чухловина М.Л., Заславский Д.В. и др. Особенности диагностики раннего нейросифилиса. *Современные проблемы науки и образования* 2014; (5). www.science-education.ru/119-15110 (дата обращения: 19.11.2014).
41. Городничев П.В., Клеменова И.А., Белова А.Н., Мишанов В.П. Современные клинико-эпидемиологические особенности нейросифилиса. *VestnDermatoVenerol* 2012; (6): 20-25.
42. Stefani A., Riello M., Rossini F., Mariotto S. Neurosyphilis manifesting with rapidly progressive dementia: report of three cases. *Neurol Sci* 2013. DOI 10.1007/s10072-013-1531-5.
43. Adams H.P., Hachinski V.C. Ischemic cerebrovascular disease. *CNS*, 1991; 598 p.
44. Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л. и др. Сифилитический церебральный васкулит: возможности диагностики. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; (4): 11-17.
45. Мироненко Т.В., Хубетова И.В., Мироненко М.О. Нейросифилис. Аналитическое обозрение и собственное наблюдение. *Международный неврологический журнал* 2014; 4(66): 163-169.
46. Сурганова В.И., Ретюнский К.Ю., Колчанов А.Г. Проблема диагностики и терапии больных поздним нейросифилисом. *Вестник последипломного медицинского образования* 2009; (3-4): 52.
47. Vrabec T.R., Bauml C.R., Baldassano V.F., et al. Uveitis. Chapter 39. In: *Ophthalmology Secrets in Color*: 321-340.
48. Mehrabian S., Raycheva M.R., Petrova E.P., et al. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases Journal* 2009. <http://casesjournal.com/casesjournal/article/view/8334>
49. Merritt's Neurology. 10th Edition (June 2000): by H. Houston Textbook of Neurology Merritt (Editor), Lewis P. Rowland (Editor), Randy Rowland By Lippincott, Williams & Wilkins Publishers, chapter 30, p. – 218-222.
50. Larner A.J. Neuropsychological neurology: the neurocognitive impairments of neurological disorders. Cambridge University Press, 2nd ed., 2013; 248 p.
51. Peng F., Hua X., Zhong X., et al. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *European Journal of Radiology* 2008; (66): 1–6.
52. Czarnowska-Cubała M., Wiglusz M.S., Cubała W.J. MR findings in neurosyphilis – a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatria Danubina* 2013; 25, Suppl. 2: 153–157.
53. Koennecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66: 165–171.
54. Hama K., Ishiguchi H., Tuji T. Neurosyphilis with mesiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. *Inter Med* 2008; 47: 1813-1817.
55. Peng F., Hua X., Zhong X., et al. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *European Journal of Radiology* 2008; (66): 1–6.
56. Zifko U., Wimberger D., Lindner K., et al. MRI in patients with general paresis. *Neuroradiology* 1996, 38: 120–123.
57. Mehrabian S., Raycheva M., Traykova M. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. *BMC Neurology* 2012; 12: 96.
58. Wöhrl S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Dermato-Venereologica* 2006; 86: 335–339.
59. Roberts M.C., Emsley R.A. Cognitive change after treatment for neurosyphilis. Correlation with CSF laboratory measures. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(4): 305-309.
60. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Колоколова А.М., Абрамова Т.П. Возможности верификации поражения нервной системы при сифилисе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; 8(2): 469-475.
61. Шадрин Ф.Е., Голец И.Г., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Задний сифилитический увеит. *Офтальмологические ведомости* 2009; 2(3): 69-74.
62. Wöhrl S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. *ActaDermato-Venereologica* 2006; 86: 335–339.
63. Machado L.R., Livramento J.A., Vianna L.S. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(9-B): 693-698.
64. Lee J.W., Wilck M., Venna N. Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. *Neurology* 2005; 65(1 of 2): 1838.
65. Kraemer M., Berlit P. Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatology International* 2010; 30(11): 1471-1476.

66. Scolding N.J. Central nervous system vasculitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 527–536.
67. Arruga J., Valentines J., Mauri F., et al. Neuroretinitis in acquired syphilis. *Ophthalmology* 1985; 92(2): 262-270.
68. Koennecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66: 165–171.
69. Lin C.M. Left subclavian artery aneurysm secondary to syphilitic arteritis presenting with a right ischemic cerebellar infarction. *Neurology India* 2009; 57(3): 344-346.
70. Soliman M.M., Dorotta I., Larosa S.P., Lytle B.W. A case of undiagnosed syphilis in a patient undergoing coronary artery bypass graft and aortic valve surgery. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2008; 16(1): 76-78.
71. Berlit P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2010; 3(1): 29–42.
72. Мусин Р. С. Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики в ургентной неврологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007; 7 с.
73. Комкина Н.Г., Назаренко Н.В., Прохожев А.Ю. и др. Ранний манифестный нейросифилис как причина смерти. *Фундаментальные исследования* 2011; 10(1): 86-90.
74. Назаренко Т. В. Клинические проявления и функциональное состояние мозговой гемодинамики манифестных форм раннего нейросифилиса: автореф. дис. ... к-та мед. наук. Новосибирск, 2005; 32 с.
75. Adams H.P., Hachinski V.C. Ischemic cerebrovascular disease. *CNS*, 1991; 598, p.
76. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189(3): 369-376.
77. Ormerod L.D., Puklin J.E., Sobel J.D. Syphilitic posterior uveitis: correlative findings and significance. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 1661–1673.
78. Bradley W.G., Daroff R.B., et al. *Neurology in clinical practice* 2008; (1).
79. Колбенева И.О., Каменских Т.Г., Колоколов О.В. и др. Зрительные нарушения у больных скрытым сифилисом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; 8(2): 460–463.
80. Имшенецкая Т.А., Вашкевич Г.В., Ярмак О.А. Оптическая компьютерная томография заднего отрезка глаза: (учебн.-метод. пособие). Минск: БелМАПО, 2009; 40 с.
81. Alexander P., Wen Y., Baxter J.M., et al. Visual evoked potential (VEP) and multifocal electroretinogram (mfERG) in ocular syphilitic posterior segment inflammation. *Doc Ophthalmol* 2012; 125(2): 169-178.
82. Soloviev M., Andr n P., Shaw C. Peptidomics: methods and applications. John Wiley, 2008.
83. Barboni P., Savini G., Wang M.Y. Optical Coherence Tomography in neuro-ophthalmology. 858-865.
84. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Seminars in Ophthalmology* 2003; 18(2): 50-57.
85. Armstrong R.A. Alzheimer's disease and the eye. *Journal of Ophthalmology* 2009; 2(3): 103-111.
86. Garcia T., Bonnay G., Tourbah A., Arndt C. Optical coherence tomography in neuroophthalmology. Chapter 4: 76-100. DOI: 10.5772/53510.
87. Naismith R.T., Tutlam N.T., Xu J., et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46-52.
88. Pichi F., Ciardella A.P., Cunningham E.T. Jr., et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. *Retina* 2014; 34(2): 373-384.
89. Nguyen H.V., Sujirakul T., Kulkarni N., Tsang S.H. Understanding retinitis pigmentosa. Diagnosis and treatment of this genetic cause of photoreceptor degeneration. *Retinal Physician* 2013; 10: 34-42.
90. Karibasappa N.A., Maheshwarappa S., Muragod R.V., Nataraj P. Tabes dorsalis with ocular changes. *Indian J Sex Transm Dis* 2007; 28: 32-35.