

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОЗДНИХ ФОРМ НЕЙРОСИФИЛИСА В УСЛОВИЯХ «ПРОРЫВА» ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

М.В. Бархатов¹, М.В. Родиков¹, В.В. Шпрах²

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней с курсом традиционной медицины ПО, зав. — д.м.н., проф. С.В. Прокопенко, кафедра кожных и венерических болезней, зав. — д.м.н., проф. В.И. Прохоренков;

²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В статье приводятся экспериментальные данные по повышению проницаемости натриевой соли бензилпенициллина в спинномозговую жидкость больных поздними формами нейросифилиса в условиях временного «прорыва» гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: нейросифилис, гематоэнцефалический барьер.

SPECIFIC THERAPY OF LATER FORMS OF NEUROSYPHILIS IN CONDITIONS OF BREAK OF HEMATOENCEPHALIC BARRIER

M. V. Barkchatov¹, M. V. Rodikov¹, V. V. Shprakh²

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Jasenetsky;

²Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The paper presents experimental data on increase of permeability of the sodium salt of benzylpenicillin into cerebrospinal fluid of patients with late forms of neurosyphilis in the conditions of temporary break of hematoencephalic barrier.

Key words: neurosyphilis, hematoencephalic barrier.

В настоящее время неясно, почему только у некоторой части пациентов, заболевших сифилисом, развивается нейросифилис [1,16]. Частота поражений нервной системы колеблется в пределах от 3 до 6% у нелеченных больных сифилисом и зависит от стадии болезни, в которой исследовалась спинномозговая жидкость (СМЖ), от степени и группы риска пациентов, адекватности предшествующего лечения антибиотиками [10, 11]. Схемы лечения нейросифилиса, рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения, Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) в США [20], Европейским руководством по ведению больных сифилисом [17], предусматривают внутривенное введение водорастворимого бензилпенициллина в дозе 12-24 млн. ЕД ежедневно в течение от 10 до 21 суток. Другие антибиотики предлагаются как альтернативные средства терапии. Однако, современные клинико-эпидемиологические исследования [7, 12, 19] обнаруживают дальнейшее прогрессирование болезни в форме висцеро- и нейросифилиса после полноценного курса лечения, проведенного с использованием стандартных методик. Несмотря на применение высоких доз пенициллина, концентрация его в СМЖ может не достигать терапевтического (трепонемоцидного) уровня или быть минимальной [15]. Эти факты вызывают сомнения в эффективности санации нервной системы при поздних формах нейросифилиса. Причиной отсутствия пенициллина в ликворе больных является нормальное функционирование гематоэнцефалического барьера. Этот термин обозначает анатомо-физиологические образования нервной системы (интима кровеносных сосудов, эпендима желудочков мозга, хориоидный эпителий, мозговые оболочки и их взаимодействия), предотвращающие попадание различных веществ (экзо- или эндогенных) в паренхиму мозга и СМЖ человека [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности оптимизации методов специфической терапии позднего нейросифилиса в связи с неблагоприятным прогнозом при этом заболевании даже у пролеченных больных.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи были выполнены лабораторно-химические исследова-

ния на группе пациентов, в которую вошли 65 больных с диагнозом поздний нейросифилис, проходивших специфическую терапию на базе терапевтических отделений Краевого кожно-венерологического диспансера в период с 2000 по 2006 гг. Поздний нейросифилис был представлен следующими формами: 12 — спинная сухотка, 18 — поздний сифилитический неврит (атрофия) зрительного нерва, 10 — сифилитическая кохлео-вестибулопатия; 20 — поздний васкулярный сифилис мозга, 5 — прогрессирующий паралич. Все пациенты, на момент исследования, получали стандартную терапию [4]: внутривенное введение натриевой соли бензилпенициллина от 12 до 24 млн. ЕД в сутки в течение 14 дней.

Первый этап исследований включал в себя изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера путем определения концентрации пенициллина в СМЖ пациентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для этого больным проводилась люмбальная пункция через 30 мин после инъекции пенициллина, после чего ликвор направлялся в химическую лабораторию. Пробы СМЖ, объемом 10 мкл, вводили в микроколоночный хроматограф «Миличром-5». Применялась колонка — 80 x 2 мм Nucleosil C-18 100-6. Концентрация пенициллина в СМЖ наблюдаемых групп сравнивалась с эталоном, полученным в результате добавления в СМЖ здорового человека водного раствора пенициллина. За терапевтический (трепонемоцидный) уровень, согласно стандартам [20], была принята концентрация пенициллина в СМЖ=0,018 мкг/мл. Результаты исследований подвергались статистической обработке, после чего делались выводы о проницаемости гемато-энцефалического барьера для натриевой соли бензилпенициллина.

На втором этапе исследований больным вводили пенициллин по вышеуказанной схеме через 30 минут после предварительного внутривенного капельного введения 2 г/кг маннитола (15% раствора маннита), после чего аналогично исследовалась концентрация антибиотика

Таблица 1

Характеристика экспериментальной группы

Группа наблюдения	Количество	Возраст в годах			Пол		Масса тела, кг	Давность заболевания в годах
		Mo	Min	Max	М	Ж		
Пациенты	65	48	35	68	40	25	68,4±9,7	9,8±3,3

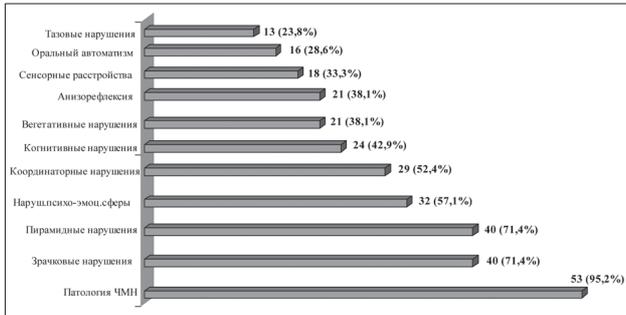


Рис. 1. Неврологические симптомы позднего нейросифилиса в СМЖ методом ВЭЖХ. Проводилась сравнительная оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера для пенициллина до (первый этап эксперимента) и после (второй этап эксперимента) введения маннитола.

Результаты и обсуждение

Как видно из характеристики наблюдаемой группы (табл. 1), большую часть пациентов составляли мужчины в возрасте около 48 лет с давностью заболевания от 6 до 12 лет.

Давность заболевания сифилисом в течении периода от 5 до 15 лет предполагает развитие у больных поздних форм нейросифилиса, с чем мы и сталкиваемся в последние годы как результатом эпидемии сифилитической инфекции в России в начале 1990-х годов [7]. Диагноз нейросифилиса у пациентов подтверждался обнаружением неврологического дефицита на фоне заражения сифилисом, совокупностью положительных серологических тестов в крови и спинномозговой жидкости (реакция Вассермана (RW), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА)), патологическими изменениями на глазном дне и в составе спинномозговой жидкости. Обнаруженные показатели СМЖ и неврологические симптомы представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Белково-клеточный состав СМЖ больных поздним нейросифилисом практически не отличался от нормы, что свидетельствовало о хроническом вялотекущем продуктивно-фиброзирующем процессе в оболочках мозга при этой форме заболевания и отсутствии активного воспаления в субарахноидальном пространстве. Примечательным является факт выявления положительной реакции Вассермана в ликворе только у 45% больных васкулярным нейросифилисом и 40% больных с сифилитической кохлеовестибулопатией, что согласуется с сообщениями в научной литературе о низкой специфичности и чувствительности этого скринингового серологического теста [12]. В клинической картине позднего нейросифилиса наиболее часто встречались неврологические симптомы, связанные с патологией черепных нервов, пирамидные, психоэмоциональные и координаторные нарушения, свидетельствующие о грубых очаговых повреждениях мозговой паренхимы. Особенности

клинической картины поздних форм нейросифилиса подробно освещены в целом ряде отечественных [7, 8] и зарубежных [13, 14, 16] публикаций.

О степени проницаемости пенициллина через гематоэнцефа-

лический барьер пациентов на первом этапе эксперимента можно судить по результатам, представленным в таблице 3.

Во всех пробах СМЖ, полученных у больных поздним нейросифилисом, обнаруживались только следы антибиотика (от 0,011 мкг/мл до 0,0132 мкг/мл, $p < 0,05$), что предполагает низкую эффективность специфической терапии и отсутствие полной санации ликвора.

Второй этап исследований предусматривал изучение возможности повышения проницаемости пенициллина в условиях временного осмотического «прорыва» гематоэнцефалического барьера при введении 15% раствора осмотического диуретика маннитола. При этом между первым и вторым этапами исследований выдерживался промежуток в 10 дней для предотвращения влияния на гематоэнцефалический барьер предыдущей механической травмы от люмбальной пункции. Во время этого перерыва пациенты не получали специфического лечения (официальные рекомендации предусматривают проведение двух курсов пенициллинотерапии при позднем нейросифилисе с перерывом в 1-2 недели). Прекращение введения больным пенициллина исключает возможность кумуляции препарата в организме и повышение его содержания в ликворе пациентов. Полученные данные (Таб. 4) позволяют сделать вывод, что у большей части больных (90,7 %) на фоне временного повышения осмолярности плазмы крови происходит увеличение проницаемости пенициллина через гематоэнцефалический барьер и, как следствие, увеличение концентрации антибиотика в субарахноидальном пространстве ($0,020 \pm 0,0012$ мкг/мл, $p < 0,05$).

О плохой проницаемости пенициллина в ликвор известно давно [2, 15]. В фармакопейной статье натриевой соли бензилпенициллина указывается, что препарат проникает в органы, ткани и биологические жидкости, кроме СМЖ, тканей глаза и простаты. Поскольку стенки капилляров головного мозга не пересекаются крупными водными каналами, то в них нет готового пути для проникновения растворенных полярных веществ в интерстициальную жидкость. Градиенты гидростатического и коллоидно-осмотического давления не могут играть существенной роли в определении движения жидкости. Это связано с непреодолимостью потенциальных осмотических сил, обусловленных веществами малой молекулярной массы, растворенными в плазме крови и интерстициальной жидкости головного мозга. Природа проницаемости мозговых капилляров совершенно отличается от таковой в капиллярах других органов, что и составляет уникальность гематоэнцефалического барьера. Пенициллины проникают через гематоэнцефалический барьер только при воспалительных процессах в менингеальных оболочках. При этом происходит отек и набухание интимы сосудов, мозговых оболочек, эпителия хориоидного сплетения, в результате чего увеличиваются плотные межклеточные контакты или, так называемые, межклеточные «поры», через которые диффундируют различные (в т. ч. и вредные) вещества. Хотя при остром менингите барьеры могут

Таблица 2

Показатели СМЖ у больных нейросифилисом

Показатели Формы нейросифилиса	Кол-во больных	Количество белка в СМЖ, г/л	Количество клеток в 1 мкл СМЖ	Положительные показатели серологических тестов в СМЖ (%)		
				RW	РПГА	ИФА
Спинальная сухотка	12	0,21±0,01	2±0,41 (лимфоциты)	92	100	100
Сифилитическая атрофия зрительного нерва	18	0,3 ±0,01	4,2±0,15 (лимфоциты)	76	95	95
Сифилитическая кохлеовестибулопатия	10	0,05±0,05	2,5±0,1 (лимфоциты)	40	98	100
Васкулярный сифилис мозга	20	0,33±0,15	6,5±0,5 (лимфоциты)	45	89	92
Прогрессивный паралич	5	0,54±0,23	12±0,23 (лимфоциты)	60	100	100

Концентрация пенициллина в СМЖ пациентов

Показатели Формы нейросифилиса	Схема терапии	Количество дней, прошедших после начала терапии	Концентрация пенициллина в СМЖ по результатам ВЭЖХ, мкг/мл
Спинальная сухотка	в/в капельно по 24 млн. ЕД в сутки	3	0,011 ± 0,001*
Сифилитическая атрофия зрительного нерва	в/в капельно по 24 млн. ЕД в сутки	5	0,012 ± 0,003*
Сифилитическая кохлеовестибулопатия	в/в капельно по 12 млн. ЕД в сутки	10	0,011 ± 0,002*
Васкулярный сифилис мозга	в/в капельно по 12 млн. ЕД в сутки	3	0,0132 ± 0,011*
Прогрессивный паралич	в/в капельно по 24 млн. ЕД в сутки	8	0,012 ± 0,003*

Примечание: * — $p < 0,05$.

пропускать антибиотики, однако уменьшение воспаления приводит к восстановлению барьера, что может обусловить переход инфекции в хроническую вяло текущую форму [2]. У пациентов с поздним нейросифилисом в воспалении мозговых оболочек отсутствовало, об этом свидетельствует нормальный белково-клеточный состав СМЖ (Таб. 2). Это достаточно характерно и объяснимо с позиций особенностей патогенеза поздних форм нейросифилиса. При позднем нейросифилисе процессы воспаления мезодермальных тканей (сосуды, мозговые оболочки) уступают место пролиферативно-продуктивным изменениям (образование соединительной ткани, утолщение и уплотнение мезодермы). Барьер между кровью и СМЖ локализуется на уровне хориоидного сплетения, а не в кровеносных сосудах. Именно поэтому пенициллин, несмотря на его высокую концентрацию в плазме, не проникал у больных с поздними формами нейросифилиса в СМЖ, а соответственно санация нервной системы не происходила. Можно предполагать, что при использовании стандартных схем парентерального введения водного раствора натриевой соли бензилпенициллина (тем более, высокомолекулярных дурантных (продолжительных) препаратов пенициллина — бициллин, бензатин-бензилпенициллин) у больных без явлений менингита, не достигается трепонемоцидный уровень антибиотика в СМЖ. Варьирование способов и дозировок антибиотика также не влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера. В наших исследованиях была осуществлена попытка произвести забор СМЖ в разные временные интервалы после инъекций пенициллина (от 20 мин до 2 часов), после разной продолжительности курса и схем лечения (внутривенное введение препарата чередовалось с внутримышечным), однако, существенного влияния на повышение концентрации лекарства в СМЖ это не оказало. Таким образом, дальнейшее персистирование сифилитической инфекции в «иммуноприлегированных» органах человеческого организма (нервная система, среды глаза, простата, яички) зависит не от интенсивности специфического лечения, а от иммунного ответа самого организма, который далеко не всегда способен справиться с возбудителем. В ряде случаев (при иммунодефиците, истощении, травмах, интоксикациях, воздействии физических факторов) это является причиной дальнейшего прогрессирования сифилитической инфекции и ухудшения прогноза при паренхиматозных формах нейросифилиса.

По нашему мнению, результаты эксперимента по повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера в условиях его временного «прорыва» можно использовать в практике. Естественно, что для этого требуется проведение дальнейших наблюдений и обсуждение полученных результатов. Научные исследования в данном направлении проводятся отечественными нейрохирургами при суперселективной интраартериальной химиотерапии опухолей мозга в условиях осмотического прорыва гематоэнцефалического барьера [3]. Однако, онкологические про-

цессы в центральной нервной системе и без дополнительных воздействий извне, вызывают срыв защитных механизмов гематоэнцефалического барьера. В случае же позднего нейросифилиса, как указывалось выше, гематоэнцефалический барьер может успешно функционировать в соответствии со своей физиологической защитной направленностью и препятствовать проникновению лекарственных средств в центральную нервную систему. Тем более, что в соответствии с рекомендациями [4], перед проведением пенициллинотерапии для предотвращения аллергических реакций могут использоваться глюкокортикостероиды, которые выступают в качестве стабилизаторов клеточной мембраны, значительно снижая проницаемость гематоэнцефалического барьера для пенициллина. Маннитол повышает осмолярность плазмы, вызывая перемещение жидкости из тканей (в частности, глазного яблока, головного мозга) в сосудистое русло, тем самым вызывая «прорыв» гематоэнцефалического барьера. Существенным условием эффективности применения маннитола является сохранность нормального (физиологического) функционирования гематоэнцефалического барьера. Только в этом случае возникает градиент осмотического давления между интерстициальной жидкостью мозга и плазмой крови. При «разрушении» барьера с помощью осмотического диуретика происходит открытие плотных межклеточных контактов гематоэнцефалического барьера, через которые пенициллин проникает в центральную нервную систему. В соответствующих условиях открытие контактов может быть транзитным, сменяющимся восстановлением как их барьерных, так и нейрофизиологических свойств, поэтому можно надеяться, что метод комбинированного последовательного применения маннитола и водного раствора натриевой соли бензилпенициллина может быть использован в клинике для оптимизации терапии поздних форм нейросифилиса.

Таблица 4

Концентрация пенициллина в СМЖ больных в условиях «прорыва» гематоэнцефалического барьера

Показатели Группа	Количество N	Схема терапии	Концентрация пенициллина в СМЖ по результатам ВЭЖХ, мкг/мл
Поздний нейросифилис	65	I. В/в капельно 2 г/кг 15 % раствора маннита в течение 15 мин	59 чел. (90,7%) = 0,020 ± 0,0012* 4 чел. (6,2%) = 0,013 ± 0,001* 2 чел. (3,1 %) = 0,009 ± 0,001*
		Через 30 мин II. В/в капельно 12 млн. ЕД водного раствора натриевой соли бензилпенициллина однократно	

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таким образом, существующие методики терапии поздних форм нейросифилиса с использованием водорастворимых форм пенициллина не всегда позволяют добиться трепонемацидной концентрации антибиотика в СМЖ и достичь полной санации нервной системы, что значительно ухудшает прогноз при заболевании. Терапевтический (трепонемацидный) уровень пенициллина в СМЖ больных можно достичь в условиях временного осмотического «прорыва» гематоэнцефалического

барьера (в проведенных исследованиях концентрация пенициллина в СМЖ была $> 0,018$ мкг/мл ($p < 0,05$)). Методика комбинированного воздействия осмодиуретика и антибиотика позволяет добиться уверенной санации центральной нервной системы. Результаты исследований по повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных поздним нейросифилисом можно использовать в практической медицине, для чего требуется проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров М.В., Богомолов В.В. Показатели церебральной гемодинамики у больных с ранними формами сифилиса // Тезисы докладов VII Российского съезда дерматологов и венерологов. — Казань: Медицина, 1996. — Ч. III. — С. 35.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. — М.: Медицина, 1983. — 480 с.
3. Кобяков Г.Л., Лубнин А.Ю., Яковлев С.Б. и др. Интраартериальная химиотерапия опухолей мозга в условиях временного прорыва гемато-энцефалического барьера // Российская нейрохирургия. — 2004. — № 2 (13). — С.84.
4. Методические рекомендации по лечению и профилактике сифилиса. — М.: ЦНИКВИ, 1998. — 16 с.
5. Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родиков М.В. и др. Состояние церебрального кровообращения у больных сифилисом по результатам транскраниальной доплерографии // Заболевания, передаваемые половым путем. — 1998. — №3. — С. 64-62.
6. Прохоренков В.И., Родиков М.В., Гузей Т.Н. и др. Сифилис как причина смерти // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2001. — №4. — С. 32-36.
7. Родиков М.В. Современные особенности клиники и течения нейросифилиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1998. — 18 с.
8. Родиков М.В. Новый взгляд на патогенез прогрессивного паралича // Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний: Сб. науч. трудов международной конф. — Новосибирск, 2003. — С. 24-25.
9. Фридман А.П. Основы ликворологии. — М., 1971. — 648 с.
10. Ali L., Roos K.L. Antibacterial therapy of neurosyphilis: lack of impact of new therapies. // CNS Drugs. — 2002. — Vol. 16(12). — P. 799-802.
11. Britton L.J., Joyner B.E., Ewart A.H. Neurosyphilis: not to be forgotten. // Intern Med J. — 2004. — Vol. 34(5). — P. 299-300.
12. Conde-Sendin M.A., Hernandez-Fleta J.L., Cardenas-Santana M.A., et al. Neurosyphilis: forms of presentation and clinical management. // Rev Neurol. Aug — 2002. — Vol. 35(4). — P. 380-386.
13. Flint A.C., Liberato B.B., Anziska Y., et al. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. // Neurology. — 2005. — Vol. 64. — P. 391-392.
14. Gopalan U., Vivek G., Sami I. Acute Bilateral Inferior Cerebellar Infarction in a Patient With Neurosyphilis. // Arch Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 953-956.
15. Jay C.A. Treatment of neurosyphilis. // Curr Treat Options Neurol. — 2006. — Vol. 8(3). — P. 185-192.
16. Nagano I., Abe K. Neurosyphilis. // Nippon Rinsho. — 2004. — Vol. 62 (Suppl). — P. 231-234.
17. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Recommendations and Reports August 4, 2006 / 55(RR11). — 94 p.
18. Stern L., Gautier R. Rapports entre le liquide cephalorachidien et le elements nerveux de laxe cerebrospinal. // Arch. Int. Physiol. — 1922. — Vol. 17. — P. 391-448.
19. Walter T., Lebouche B., Mialhes P., et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. // Clin Infect Dis. — 2006. — Vol. 43(6). — P. 787-790.
20. World Health Organization. Sexually transmitted infections management Guidelines 1999. — Geneva: WHO, 1999.

Информация об авторе: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: rodikov-m@rambler.ru
Родиков Михаил Владимирович — профессор кафедры, д.м.н.
Шпрах Владимир Викторович — ректор, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.
Бархатов Михаил Валерьевич — ассистент, к.м.н.

© ТАРНУЕВ В.А. — 2010

ВЛИЯНИЕ ЩЕЛОЧНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛЕГКИХ И ПЛАЗМЫ ЖИВОТНЫХ, НА КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИЗ

В.А. Тарнуев

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской реабилитации, зав. — д.м.н., проф. Д.Д. Молоков)

Резюме. Цитомедины способны изменять течение ферментативных реакций в организме. В условиях развития ДВС-синдрома цитомедины оказывают сильный защитный эффект. В специальной серии экспериментов мы изучали влияние цитомединов на коагуляционный гемостаз и фибринолиз. Как выяснилось, пептиды, полученные из внутренних органов и плазмы животных, перенесших кровопотерю, приобретают выраженный антикоагулянтный эффект по сравнению с «контрольными» пептидами. Полученные результаты показывают одну из особенностей организма повышать сопротивляемость после лечебного кровопускания.

Ключевые слова: цитомедины, пептиды, гемостаз, фибринолиз.

THE INFLUENCE OF TZITOMEDINES OBTAINED FROM INNER ORGANS AND PLASMAS OF ANIMALS ON COAGULATIVE GEMOSTAS AND FIBRINOLIS

V.A. Tarnuev

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

Summary. Tzitomedines are able to change the course of fermentative reactions in the body. Under the condition of developing DIC-syndrome tzitomedines show strong protective effect. In special investigation series we have studied the influence of tzitomedines on coagulative gemostas and fibrinolysis. As it turned out the peptides obtained from inner organs and plasmas of animals that came through bleeding possess stronger anticoagulative effect in comparison with "estimated" peptides. The given results show one of the peculiarities of the organisms resistance to improve after therapeutic blood-letting.

Key words: tzitomedines, peptides, gemostas, fibrinolysis.