

# АСИМПТОМНЫЙ СИФИЛИТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ В СТРУКТУРЕ СОВРЕМЕННОГО СИФИЛИСА

Э.Л. Баркалова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Резюме.** В работе изучены клинико-лабораторные показатели 27 больных скрытым сифилитическим менингитом. Большинство пациентов это репродуктивное и трудоспособное население. Скрытый сифилитический менингит в 60% случаев развивается на фоне ранее перенесенного сифилиса, пролеченного дюрантными препаратами пенициллина. Субъективная симптоматика в 70% характеризуется астеноневротическим синдромом. При исследовании ликвора наиболее информативными являются: плеоцитоз, реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором и иммуноферментный анализ.

**Ключевые слова:** асимптомный сифилитический менингит, клинико-лабораторные показатели.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Современные сведения о частоте поражения нервной системы при сифилисе варьируют в широких пределах – от 22 % до 70 % [3, 5, 6]. Ключом к пониманию патогенеза нейросифилиса (НС) является концепция нейроинвазии и очищения. *Treponema pallidum* (T. pall) проникает в центральную нервную систему (ЦНС) на ранних этапах болезни: у 70 % больных ранним сифилисом в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляются плеоцитоз, повышение концентрации белка, положительная реакция Вассермана. В более поздних стадиях сифилиса изменения в ликворе, а также T. pall. выявляются реже. Эти данные послужили основой для утверждения, что у некоторых больных в результате иммунного ответа наступает очищение ликвора и ЦНС от T. pall. В своем классическом труде по НС Н. Merz и соавт. [9] утверждают, что в результате нейроинвазии могут быть три исхода: 1) спонтанное разрешение без вовлечения воспалительного механизма; 2) транзиторный менингит, который тоже разрешается спонтанно; 3) персистирующий менингит, возникающий вследствие того, что очищения ЦНС от возбудителя не происходит. Все эти случаи классифицируются как «бессимптомный нейросифилис» и у таких больных повышен риск последующего развития симптоматического НС [8, 10].

**Целью** нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей больных скрытым сифилитическим менингитом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положено клинико-лабораторное обследование 27 больных скрытым сифилитическим менингитом (ССМ), находившихся на лечении в ГККВД № 1 г. Донецка за период с 2007 по 2010 гг., которые составили основную группу.

В контрольную группу вошли 20 больных сифилисом, без сопутствующих неврологических заболеваний, которым производилась диагностическая спинномозговая пункция.

При обследовании пациентов использовались методы физикального, инструментального и лабораторного исследований. Диагноз сифилиса устанавливался с учетом анамнеза, эпидемиологического, клинического и лабораторного обследований и подтверждался комплексом серологических реакций (КСР): реакция связывания компонента с кардиолипидным и трепонемным антигенами, микрореакция преципитации (МРП), а также реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и реакцией иммобилизации бледных трепонем (РИБТ). Диагноз ССМ устанавливался на осно-

вании отсутствия органической неврологической симптоматики и наличия специфических изменений в спинномозговой жидкости. Производился клинический анализ ликвора, с оценкой цитоза, количества белка и постановкой реакции Панди, а также КСР с кардиолипидным и трепонемными антигенами в разведениях 0,1; 0,25; 0,5; МРП; РИФ с цельным ликвором; РИБТ, ИФА

Люмбальная пункция и исследование СМЖ у больных сифилисом, проводилось согласно приказа МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 г.

Серологические исследования крови и ликвора проводились по стандартным методикам согласно приказа МЗ Украины № 204 от 29.12.1992 г.

При исследовании СМЖ оценивался цвет, прозрачность, количество клеток и их состав, выполнялась реакция Панди. Содержание белка определялось стандартным методом с сульфосалициловой кислотой. Подсчет дифференциальных клеточных элементов в  $1 \text{ мм}^3$  СМЖ осуществлялся в камере Фукс-Розенталя. Данные исследования проводили согласно ныне действующему приказу МЗ СССР № 290 от 11.04.1972 г.

Обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Windows. Вычисляли значение средней арифметической (M) и ошибку средней арифметической (m).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные пациенты со ССМ были в возрасте от 23 до 77 лет. Средний возраст составил  $42,3 \pm 11,1$  лет. Из представленной табл. 1. видно, что 70,37% больных находилось в возрастном диапазоне от 20 до 50 лет. Из чего следует, что большинство из них это репродуктивное и трудоспособное население. По половой принадлежности больные разделились следующим образом: 15 (55,56 %) мужчин и 12 (44,44 %) женщин. Работающих и неработающих было поровну, пенсионеров – 3 человека.

Больше половины больных ССМ имели стабильное семейное положение: 8 (33,33 %) в официальном и 5 (18,52 %) в гражданском браке.

При изучении причин госпитализации установлено, что 8 (29,63 %) пациентов были выявлены при прохождении клинико-серологического контроля (КСК) по поводу ранее перенесенного сифилиса, двое привлечены к обследованию, как половые партнеры и один пациент обратился самостоятельно, в связи с наличием высыпаний. Четырнадцать больных (51,85 %) выявлены при плановой вассерманизации в различных соматических отделениях (табл.1).

Таблица 1

Характеристика больных скрытым сифилитическим менингитом

№	Признак	абс. кол-во	%
1.	<b>Возраст, лет</b>		
	20-30	5	18,52
	31-40	9	33,33
	41-50	5	18,52
	51-60	6	22,22
	61 и старше	2	7,41
2.	<b>Профессиональная занятость</b>		
	Работает	12	44,44
	Не работает	12	44,44
	Пенсионер	3	11,11
3.	<b>Семейное положение</b>		
	В браке	8	29,63
	Гражданский брак	5	18,52
	Не состояли в браке	10	37,04
	Разведены	2	7,41
	Вдова / вдовец	2	7,41
4.	<b>Причины выявления больных</b>		
	Положительные серологические реакции в соматических отделениях:	14	51,85
	- психиатрическом	1	3,70
	- нейрохирургическом	1	3,70
	- глазном	2	7,41
	- терапевтическом	3	11,11
	- инфекционном	1	3,70
	- гинекологическом, женской консультации	4	14,81
	- травматологическом	2	7,41
	При прохождении КСК	8	29,63
	При прохождении проф.осмотров	2	7,41
	Как половой контакт	2	7,41
	Самостоятельно	1	3,70

Таблиця 2

## Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	Основная группа	
	абс.	%
Урогенитальные инфекции	12	51,4
Алкоголизм, наркомания	11	45,7
Поражение зрительного тракта (неврит и частичная атрофия зрительного нерва, пресбиопия, ангиосклероз и ангиопатия сетчатки, катаракта)	4	28,6
Сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, церебральный атеросклероз, вегето-сосудистая дистония)	4	22,8
Неврологическая патология (вследствие черепно-мозговых травм, токсическая энцефалопатия)	3	14,3
Гастрорэнтерологическая патология (токсический гепатит, панкреатит, холецистит, спастический колит)	5	14,3
Психическая патология в анамнезе (острая реакция на стресс с эмоциональными расстройствами, делирий неясного генеза)	2	7,41
Поражение опорно-двигательного аппарата (остеохондрозы, черепно-мозговые травмы)	4	22,8

15 (55,56 %) обследованных ранее получали лечение по поводу сифилиса, но медицинская документация имела только у девяти. Из них 12 человек курс лечения проходили в амбулаторных условиях дюранными препаратами пенициллина. Стоит также отметить, что из всех ранее лечившихся – пять были сняты с КСК, а ССМ у них развился на фоне реинфекции.

Источник заражения установлен лишь у 2 больных, у 13 половые партнеры были обследованы и привлечены к курсу превентивного лечения в необходимых случаях. Таким образом, сроки и длительность течения заболевания установить практически невозможно.

Сопутствующие заболевания больных ССМ представлены в табл.2. Преобладала урогенитальная патология, выявленная у 12 (44,44 %) пациентов.

Одним из предрасполагающих факторов поражения нервной системы является токсическое воздействие алкоголя и наркотиков. В нашем исследовании 9 (33,33 %) пациентов злоупотребляли алкоголем, наркотиками – 2 (7,41 %). Этот факт свидетельствует о необходимости более тщательного обследования нервной системы данного контингента.

Психические нарушения в анамнезе в виде делирия неясного генеза, острой реакции на стресс с эмоциональными расстройствами имелись у 2 (7,41 %) больных. Поражение зрительного тракта, в виде невритов и частичной атрофии зрительного нерва, пресбиопии, ангиосклероз и ангиопатия сетчатки отмечены у 4 пациентов. Воз-

можно, эти нарушения вызваны воздействием бледной трепонемы на нервную систему и зрительные органы.

ССМ в исследуемой группе развился на фоне вторичного рецидивного сифилиса у 2 пациентов, раннего скрытого – у 1, позднего скрытого – у 3, серорезистентности – у 10, скрытого с неустановленным сроком заражения – у 12 больных, 4 из последних ранее лечились по поводу сифилиса, состояли на КСК и были сняты с учета, поэтому ССМ у них развился на фоне реинфекции.

Анализ данных (табл. 3) показывает, что у больных ССМ субъективная клиническая симптоматика отмечена 19 больными, что составило 70,37 %.

Таблиця 3

## Жалобы больных

Жалобы	Частота выявления	
	абс	%
Не предъявляют жалоб	8	29,63
Жалобы предъявляют на:	19	70,37
периодические головные боли	7	19,44
снижение остроты зрения	3	8,33
снижение остроты слуха	1	2,78
слабость	11	30,56
бессонницу	7	19,44
снижение памяти	3	8,33
потери сознания	1	2,78
шум в ушах	1	2,78
наличие высыпаний, выпадение волос	2	5,55
Всего жалоб	36	100

Среднее число жалоб, предъявляемых одним больным, составило – 1,3. Отдельно стоит сказать, что при первичном осмотре больные, как правило,

жалоб не предьявляли. При более детальном опросе выявлялись жалобы на слабость у 11, на периодические головные боли и бессонницу у 7, на снижение памяти у 3 пациентов. Данные жалобы характеризуют астеноневротический синдром.

При объективном исследовании органическая патология нервной системы, выявляемая в ряде случаев, была связана с сопутствующими неврологическими заболеваниями.

Мы провели оценку клинического, серологического и иммуноферментного исследования ликвора больных ССМ (первая группа) и сравнили с показателями ликвора больных сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний (вторая группа).

Среднее количество клеток в ликворе у больных со ССМ было  $20,28 \pm 14,06$ . У пациентов со скрытыми формами сифилиса этот показатель составил  $4,2 \pm 0,3$ , что соответствует норме (табл. 1).

Уровень белка в ликворе больных ССМ был  $0,16 \pm 0,08$  г/л, что соответствует норме.

Показатели реакции Панди у пациентов первой группы составили  $1,44 \pm 0,99$  и  $0,8 \pm 0,05$  во второй группе.

Среднее значение КСР в основной группе составило  $0,26 \pm 0,036$ , а показатели РИФ находились в пределах резкоположительных результатов и составили  $2,78 \pm 0,65$ . В группе больных со скрытыми формами сифилиса КСР и РИФ ликвора были отрицательными у всех больных.

При более детальном изучении клеточного состава СМЖ (табл. 5) установлено, что у 11,11 % первой группы количество клеток находилось в нормальном диапазоне. Однако, у 88,48 % больных ССМ наблюдался выраженный плеоцитоз (более 10 клеток), причем у 10 больных он был выше 20 клеток с максимальными показателями 100 клеток в  $\text{мм}^3$ . Следует заметить, что повышение количества клеток от 5 до 10 в  $\text{мм}^3$  обнаружено у 40 % обследованных, у которых не был диагностирован НС (вторая группа). Нельзя исключить начинающееся сифилитическое поражение нервной системы, когда количество возбудителя в ликворе еще не достаточно для позитивации КСР и РИФ.

Концентрация белка в ликворе свыше 0,4 г/л является одним из диагностических критериев НС. У 23 (85,18 %) обследуемых со ССМ уровень белка был в пределах нормы, у остальных он был в диапазоне от 0,4 до 0,6 г/л. Таким образом, у большей части больных показатели белка оставались в пределах нормы, а у остальных его количество было повышено незначительно. Средняя концентрация белка ( $0,16 \pm 0,08$  г/л) в этой группе не превышала нормативные показатели.

Отрицательная реакция Панди выявлена у 22,22 % пациентов первой и 65 % второй групп. Слабоположительные результаты (1+ и 2+) обнаружены у 59,26 % больных со ССМ и у 35 % с сифилисом. В то же время резкоположительные показатели (3+ и 4+) имелись у 18,52% пациентов со ССМ.

В результате исследования был выявлен отрицательные результаты КСР у 70,07 %, слабоположительные результаты у 14,81 % и резкоположительные лишь у 11,11 % больных со ССМ. В контрольной группе отрицательные показатели КСР зафиксированы у 100 % обследованных.

Таким образом, наши исследования подтверждают мнение других авторов о том, что отрицательные значения КСР не могут служить основанием для вердикта об отсутствии у больного НС [1, 3].

Более информативной при постановке диагноза НС является РИФ с цельным ликвором [1, 4]. Среди больных ССМ положительная реакция (2+) выявлена у 55,56% и резкоположительная – у 44,44%. У всех больных контрольной группы РИФ с ликвором была отрицательной либо слабоположительная (1+). Это свидетельствует о высокой специфичности данной реакции для диагностики НС.

При рассмотрении РИБТ стоит отметить, что лишь у 8 (29,63%) пациентов со ССМ реакция была до 50%, у остальных вовсе – отрицательной. Вполне вероятно, что подобный результат свидетельствует о недостаточной информативности данной реакции при исследовании ликвора у больных НС.

Результаты ИФА высоко коррелируют (0,9) с показателями РИФ с цельным ликвором. У всех 27 (100%) больных суммарный иммуноглобулин MG к tr.pall. был положительный.

Таблица 4

Общие показатели исследования ликвора

№	Группы больных	Цитоз, (кол-во в $\text{мм}^3$ )	Белок, (г/л)	Реакция Панди, (+)	КСР, (+)	РИФ, (+)
1	1-я группа, n=27	$20,28 \pm 14,06$	$0,16 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,99$	$0,26 \pm 0,036$	$2,78 \pm 0,65$
2	2-я группа, n=20	$4,2 \pm 0,3$	$0,09 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,05$	0	0

Показатели исследования ликвора

№	Показатели исследования ликвора	Группы больных			
		ССМ, n = 27		Скрытые формы сифилиса, n = 20	
		абс	%	абс	%
1.	<b>Кол-во клеточных элементов в 1 мм<sup>3</sup></b>				
	- до 5 клеток	3	11,11	12	60
	- 5-10 клеток	4	14,81	8	40
	- свыше 10 клеток	20	70,07	-	
2.	<b>Кол-во белка, г/л</b>				
	- до 0,4	23	85,18	18	90
	- 0,4-0,6	4	14,81	2	10
	- свыше 0,6	0		-	-
3	<b>Показатели реакции Панди</b>				
	- отрицательная	6	22,22	13	65
	- слабоположительная (1+;2+)	16	59,26	7	35
	- резкоположительная (3+;4+)	5	18,52	-	-
4	<b>Показатели КСР</b>				
	- отрицательный	20	70,07	20	100
	- слабоположительный (1+;2+)	4	14,81	-	-
	- резкоположительный (3+;4+)	3	11,11	-	-
5	<b>Показатели РИФ с цельным ликвором</b>				
	- отрицательная, слабо положительная (1+);	-	-	20	100
	- положительная (2+)	15	55,56	-	-
	- резкоположительная (3+;4+)	12	44,44	-	-
6	<b>Показатели РИБТ</b>				
	- отрицательная	19	70,37	20	100
	- до 50%	8	29,63	-	-
	- свыше 50%	-	-	-	-
7	<b>Показатели ИФА (Ig MG к tr.pall)</b>				
	- отрицательный	-	-	17	85
	- положительный	27	100	3	15

Таким образом, диагностика ССМ основывается на выявлении патологических изменений в СМЖ, которые могут варьировать от весьма значительных до минимальных. Сифилис относится к числу очень немногих инфекционных заболеваний, при которых наблюдаются воспалительные изменения ликвора, не сопровождающиеся клиническими симптомами менингита. Одним из самых надежных индикаторов активности НС является плеоцитоз. Нередко он выявляется раньше, чем положительные серологические тесты. Более достоверным критерием является сочетание этих

реакций с лимфоцитарным плеоцитозом и повышением содержания белка в ликворе. Некоторые современные авторы сходятся во мнении, что плеоцитоз в ликворе наблюдается у большинства больных НС, хотя и не доказано, что частота этих изменений прямо коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса [2]. По данным Красносельского Т.В. «Плеоцитоз при бессимптомных формах менингита выражен слабо. Уровень общего белка обычно возрастает незначительно, в большинстве случаев не превышает 0,45%. Глобулиновые реакции или дают отрицательный результат,



или наблюдается легкая опалесценция. Белковый коэффициент в пределах нормы. Отрицательные результаты серологических реакций со СМЖ наблюдаются у пациентов с минимальными изменениями в ликворе в ранней стадии заболевания. РИФ и РПГА при этом обычно позитивны» [4].

Действительно, в ряде случаев патологические изменения ликвора (особенно на ранних этапах заболевания сифилисом) являются единственным показателем поражения ЦНС, в том числе при такой форме, как ССМ. Именно недооценка того факта, что воспаление мозговых оболочек может протекать вне клинической симптоматики, приводит к диагностическим ошибкам [2, 6, 9, 10].

### ВЫВОДЫ

Подводя итоги, стоит отметить, что большинство больных со ССМ – это трудоспособное и репродуктивное население. Среди них мужчин в 1,25 раза больше, чем женщин, вероятно это связано с токсическим воздействием алкоголя и

наркотиков на нервную систему. В нашем исследовании 33% больных злоупотребляли алкоголем, наркотиками – 7%.

Более половины пациентов выявлены при васерманизации в соматических отделениях. 56% ранее лечились по поводу сифилиса, но медицинская документация имелась только у 33%. Из них 80% курс лечения проходили в амбулаторных условиях дюрантными препаратами пенициллина. В 37% случаев ССМ развился на фоне серорезистентности и в 19% – на фоне реинфекции. Субъективная симптоматика в 70% характеризовалась астеноневротическим синдромом.

При постановке диагноза ССМ наиболее информативными являются плеоцитоз, РИФ с цельным ликвором и ИФА. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что только комплексная оценка показателей ликвора дает возможность определить наличие и степень специфического поражения нервной системы при сифилисе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркалова Э.Л. Оценка показателей спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом / Э.Л. Баркалова. // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 1 (32). – С. 85-89.
2. Два случая нейросифилиса / Г.И. Мавров, Г.А. Дудаева, В.А. Савоськина и др. // Дерматология и венерология. – 2002. – № 3(17). – С. 63-64.
3. Китаева Н.В. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции / Н.В. Китаева, Н.В. Фриго, Л.Е. Мелехина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 51-59.
4. Красносельских Т.В. Нейросифилис // Сустановный синдром в практике врача дерматовенеролога. Нейросифилис / Под ред. Е.В. Соколовского. – СПб: Сотис, 2001. – С. 72-269.
5. Мавров И.И. Характер и медико-социальные проблемы скрытого сифилиса / И.И. Мавров, Ю.В. Щербаков, В.В. Процак // Дерматология та венерологія. – 2009. – № 1 (43). – С. 47-51.
6. Мавров И.И. Назревшие проблемы нейросифилиса / И.И. Мавров Г.А. Дунаева // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 89-91.
7. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей / А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.М. Иванов и др. / под ред. А.В. Самцова. – СПб.: Спец. Лит, 2006. – 128 с.
8. Современные проблемы ведения больных нейросифилисом // О.К. Лосева, А.В. Аншуков, С.А. Бахтин и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 4. – С. 51-53.
9. Marra C.M. Neurosyphilis / C.M. Marra // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2004. – Vol. 4, T. 6. – P. 435-440.
10. Musher D.M. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment / D.M. Musher // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47. – P. 900-902.

### АСИМПТОМНИЙ СИФІЛІТИЧНИЙ МЕНІНГІТ У СТРУКТУРІ СУЧАСНОГО СИФІЛІСУ

Е.Л. Баркалова

**Резюме.** У роботі вивчено клініко-лабораторні показники 27 хворих на прихований сифілітичний менінгіт. Більшість пацієнтів – це репродуктивне й працез-

### ASYMPTOMATIC SYPHILITIC MENINGITIS IN THE STRUCTURE OF MODERN SYPHILIS

E.L. Barkalova

**Resume.** The article presents the study of clinical and anamnestic features of 27 patients with asymptomatic syphilitic meningitis. The majority of the patients belong to

датне населення. Прихований сифілітичний менінгіт у 60% випадків розвивається на тлі раніше перенесеного сифілісу, пролікованого пролонгованими пеніцилінами. Суб'єктивна симптоматика у 70% характеризувалась астено-невротичним синдромом. При дослідженні ліквору найбільш інформативними є: плеоцитоз, реакція імунофлюоресценції із цільним ліквором та імуноферментний аналіз.

**Ключові слова:** асимптомний сифілітичний менінгіт, клініко-лабораторні показники.

*a reproductive and able-bodied population. In 60% of the cases under study asymptomatic syphilitic meningitis develops against the background of syphilis sustained earlier and treated with repository medicine of penicillin. Subjective symptoms are characterized by an asthenoneurotic syndrome in 70% of the cases analyzed. At the study of liquor the most informative parameters are as follows: pleocytosis, immunofluorescence reaction with integral liquor and immune enzyme-linked immunosorbent assay.*

**Keywords:** asymptomatic neurosyphilis, clinical and laboratory features.